

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

358

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Naftali HALPERN, dit GELBARD

Né le 2 Novembre 1904, à TARNORUDA (Pologne)

Le Venin de “*Vipera Aspis*”

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Président : M. TIFFENEAU, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Naftali HALPERN, dit GELBARD

Né le 2 Novembre 1904, à TARNORUDA (Pologne)

Le Venin de "Vipera Aspis"

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Président : M. TIFFENEAU, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TUJFNEAU
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBÉ.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBÉ Henri..	Chimie biologique.
GAILLIARD	Parasitologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOUL..	Obstétrique.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale
D'ALLAINES.			

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT.	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON (J.).	Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.	
ALAJOUANINE.		
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
VALLERY-RADOT		
(Pasteur).		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROcq		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ	} Clinique obstétricale	
VELTER		
ECALLE		
GUENIOT		
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ...		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

N	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de gratitude
pour leurs multiples sacrifices.

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage d'affection.

A MA FEMME ADOREE

Qui a toujours su adoucir les moments
difficiles de ma vie.

A MON FILS CHERI

A MA SŒUR

A qui je dois tant.

A MES FRERES, A MES BELLES-SŒURS ET A MES BEAUX-FRERES

Qui sont mes meilleurs amis.

MEIS ET AMICIS

A MON CHER MAÎTRE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GAUTRELET

*Directeur du Laboratoire de Biologie Expérimentale
de l'Ecole des Hautes Etudes*

En tête de ce travail, il m'est le plus agréable de vous exprimer — bien imparfaitement à notre gré — mes sentiments de reconnaissance à votre égard.

Pendant les 7 ans que je fus votre préparateur, vous n'avez pas été seulement mon Maître, vous m'avez également témoigné une affection paternelle. J'ai pu maintes fois apprécier votre Science et votre cœur. Votre laboratoire, c'est là que j'ai passé des moments bien heureux ! Vous y avez créé non seulement une ruche de travail, mais un véritable foyer scientifique, où règne un esprit cordial de famille. Vous avez su communiquer à vos collaborateurs votre enthousiasme pour la recherche, une ardeur inlassable pour le travail, que stimule l'amour sincère de leur Maître. Tous ceux d'ailleurs, que j'ai vu passer dans votre laboratoire, furent frappés par l'originalité de votre esprit et charmés par votre caractère.

Dois-je parler de ce que vous avez fait pour moi ? Vous m'avez initié à la Physiologie et vous m'avez communiqué le goût de la Recherche ; vous m'avez associé à vos travaux ; vous m'avez introduit dans les Sociétés savantes et dans la Communauté française. Vous vous êtes occupés du moindre détail de ma vie quotidienne. Vous m'avez introduit au sein de votre charmante famille, à laquelle moi et les miens nous sommes attachés maintenant par des liens de sincère amitié. Vous avez songé à mes besoins matériels. Vous avez pensé à m'assurer mon avenir...

Je n'oublierai jamais cela et soyez assuré, mon cher Maître, de mon fidèle attachement, de ma sincère affection et de ma profonde reconnaissance.

A MES CAMARADES ET AMIS DE LABORATOIRE

et en particulier

à M^{lle} E. CORTEGGIANI

Préparatrice à l'Ecole des Hautes Etudes

et à M. J. DUPILLE

Pharmacien

Grâce à la collaboration desquels j'ai effectué cette étude, je préfère au lieu de remerciements exprimer simplement ma sincère amitié, née au cours du travail fait en commun.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TIFFENEAU

*Professeur de Pharmacologie à la Faculté
de Médecine de Paris*

Membre de l'Académie de Médecine

Qui m'a donné d'utiles conseils pour
ce travail, qui m'a toujours accueilli avec
la plus grande bienveillance et qui me
fait le plus grand honneur de présider
cette thèse.

Témoignage de ma respectueuse reconnaissance,

A MES MAÎTRES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BRUMPT

Membre de l'Académie de Médecine

Qui a bien voulu me réserver l'accueil
si bienveillant dans son laboratoire et
m'associer à ses travaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CLERC

*Professeur de Clinique médicale
Membre de l'Académie de Médecine*

Qui m'a toujours accueilli dans son
service en toute sympathie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

P. MOULONGUET-DOLERIS

Chirurgien des Hôpitaux

Qui m'a toujours témoigné son ama-
bilité cordiale.

Hommages reconnaissants.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT PIERRET

*Ex-Chef de Clinique à la Faculté
Médecin-Consultant à La Bourboule*

En témoignage d'amitié et de recon-
naissance.

Je remercie vivement les Directeurs
des *Archives Internationales de Pharma-*
codynamie et de Thérapie,

MESSIEURS LES PROFESSEURS M. TIFFENEAU
et C HEYMANS

d'avoir bien voulu si aimablement me
fournir les clichés des graphiques, figu-
rant dans ma thèse.

TRAVAUX DU MEME AUTEUR

1. Influence de l'hypotension sur la sécrétion d'une surrénale « greffée au cou » (en collaboration avec D. BENNATI et J. GAUTRELET). *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, t. II, p. 752.
2. Action comparée de l'aldéhyde formique et de l'acétylcholine sur la circulation pulmonaire (en collaboration avec D. BENNATI et J. GAUTRELET). *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. II, p. 948.
3. Action de l'adrénaline et des acides aminés sur la température (en collaboration avec Mlle E. CORTEGGIANI). *Ann. de Physiol. et de Phys. Chim.*, 1931, t. VII, n° 2.
4. Fibrillation auriculaire expérimentale et adrénaline (en collaboration avec J. GAUTRELET). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. II, p. 931.
5. Etude pharmacodynamique d'un anticoagulant, le Moranyl. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. II, p. 1186.
6. Antagonisme de la nicotine et de certains sels d'héxaméthylènetétramine (en collaboration avec J. GAUTRELET et E. CORTEGGIANI). *Congrès intern. Physiol.*, Rome, 29 août 1932.
7. Action antagoniste de la curarine et de quelques sels d'ammonium quaternaire sur le cœur intoxiqué par la nicotine (en collaboration avec J. GAUTRELET). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. I, p. 1180.
8. Action des injections sous-cutanées et de l'inhalation de gaz carbonique et de gaz thermal sur la pression artérielle du chien (en collaboration avec MM. BERTHIER et DESCHAMPS). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. II, p. 917.

9. Rôle des sinus carotidiens dans la régulation de la respiration en dépression atmosphérique (en collaboration avec J. BEYNE et J. GAUTRELET). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. II, p. 585.
10. Action du venin de Cobra sur l'excitabilité neuro-musculaire de la grenouille (en collaboration avec J. GAUTRELET). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. II, p. 1486.
11. Antagonisme de la nicotine et de certains sels de hexaméthylène-tétramine. Essai d'interprétation (en collaboration avec J. GAUTRELET). *I^{er} Congrès de thérapeutique*, 24 octobre 1933.
12. Action du venin de Cobra sur la circulation (en collaboration avec J. GAUTRELET). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. I, p. 942.
13. Etude de l'antagonisme de la nicotine et de certains sels d'ammonium quaternaire d'hexaméthylène tétramine. Contribution à l'étude des poisons curalisants (en collaboration avec J. GAUTRELET). *Arch. Intern. Pharm. et Ther.*, 1934, vol. XLVII, p. 4.
14. Action du venin de *Vipera Aspis* sur la circulation (en collaboration avec J. GAUTRELET et E. CORTEGGIANI). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. II, p. 867.
15. Du mécanisme d'action des doses physiologiques de venin de Cobra sur la respiration, la circulation et l'excitabilité neuro-musculaire (en collaboration avec J. GAUTRELET et E. CORTEGGIANI). *Arch. Int. Physiol.*, 1934, vol. XXXVIII, p. 293.
16. Amphochrônose et dualité fonctionnelle des poisons neuro-musculaires (en collaboration avec J. GAUTRELET et E. CORTEGGIANI). *La Médecine*, 1934, p. 742.
17. Antagonisme du curare, du cyanure d'éthyle et de l'hémolymph vis-à-vis de l'action inhibitrice de l'acétylcholine sur le cœur d'*hélix pomatia*. Influence de l'éserine (en collaboration avec J. GAUTRELET). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. I, p. 412.

18. Variations de la tension artérielle en dépression atmosphérique (en collaboration avec J. BEYNE et J. GAUTRELET). *Journal de Physiol. et Pathol. génér.*, 1935, vol. XXXII, p. 648.
19. Etude comparative de la destruction de l'acétylcholine par divers organes de cobaye, de grenouille et d'escargot (en collaboration avec E. CORTEGGIANI). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. I, p. 1049.
20. Intérêt de la préparation « Laryngé inférieur Corde vocale » pour l'étude chronaximétrique périphérique de l'appareil respiratoire. Modifications au cours des apnées (en collaboration avec J. GAUTRELET). *Ann. de Physiol. et de Phys. chim.*, 1935, t. XI, p. 4.
21. Le sort de l'adrénaline et de l'acétylcholine dans l'organisme (en collaboration avec J. GAUTRELET et E. CORTEGGIANI). *La Médecine*, 1935, p. 726.
22. Action inhibitrice de l'aldéhyde formique sur l'activité de la cholinestérase du sang (en collaboration avec J. GAUTRELET, E. CORTEGGIANI et A. SERFATY). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. I, p. 316.
23. Action du venin de *Vipera Aspis* sur la température et les échanges respiratoires. Action antagoniste de l' α dinitrophénol (en collaboration avec J. GAUTRELET et E. CORTEGGIANI). *C. R. Soc. Biol.*, t. I, p. 319.
24. Contribution à l'étude de l'action physiologique du Venin de *Vipera Aspis* (en collaboration avec J. GAUTRELET et E. CORTEGGIANI). *Arch. Intern. Pharm. et Ther.*, 1936.

GRADES UNIVERSITAIRES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Externe des Hôpitaux de Paris, 1930.

Préparateur à l'Ecole des Hautes Etudes, 1933.

Chargé de Conférences à l'Ecole des Hautes Etudes, 1934.

Membre de la Société de Chimie Biol., 1935.

INTRODUCTION

De nombreux physiologistes ont tenté depuis des siècles d'élucider le mystérieux problème de l'envenimation. Des travaux innombrables se sont accumulés, chaque époque apportant de nouvelles bases de travail, chaque chercheur de nouvelles conceptions et de nouvelles méthodes. Mais les chercheurs ne prêtaient pas le même intérêt à tous les venins connus. Le venin de Cobra a été le sujet de très nombreuses recherches, aussi bien en France qu'à l'étranger et récemment J. Gautrelet et nous-même, avons apporté de nouvelles données relativement au mécanisme de son action hypotensive et curarisante en montrant, que la curarisation cobraïque dans certaines conditions s'effectue par l'élévation de la chronaxie du nerf seul, fournissant ainsi le quatrième type de poisons prévu dans la classification des poisons curarisants de L. Lapique. On ne possède par contre sur le venin de *Vipera aspis* que très peu de données, et elles datent, pour la plupart, de la fin du siècle dernier. La *Vipera aspis* étant la vipère la plus communément rencontrée en France (Jura, Massif Central) et dont la morsure cause le plus d'accidents dans notre pays, nous avons cru intéressant d'élucider en partie au moins, leur mécanisme.

Après avoir fourni quelques indications générales

sur les caractères zoologiques et les propriétés physico-chimiques du venin, nous décrirons brièvement la symptomatologie de la morsure chez l'homme. Pour ces chapitres, ainsi que pour celui traitant l'immunité et la thérapie, nous avons puisé notre documentation dans le livre de Mme Marie Phisalix, qui constitue actuellement le document le plus complet sur la question. L'originalité de notre travail personnel réside dans l'étude de la physiologie de l'envenimation. Nous avons passé en revue l'action du venin sur la plupart des fonctions physiologiques. Nous avons approfondi surtout l'action sur la circulation et le métabolisme, ces deux symptômes constituant les faits les plus frappants de l'envenimation vipérienne.

Nous ne prétendons pas avoir épuisé le problème. Nous l'avons étudié seulement sous l'aspect pharmacodynamique, aussi complètement que possible.

Les thérapeutes trouveront peut-être dans cette étude quelques données utiles pour combattre physiologiquement les effets de l'envenimation.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LA REPARTITION GEOGRAPHIQUE, LES CARACTERISTIQUES ZOOLOGIQUES ET L'APPAREIL VENIMEUX DE LA « VIPERA ASPIS »

La *Vipera aspis*, dont le nom vulgaire est *Vipère aspic*, se rencontre en France, Suisse, Allemagne, Italie et dans les Balkans. En France elle habite surtout dans les départements, situés au Sud d'une ligne qui joint les départements de Loire-Inférieure, Orne, Seine-et-Marne, Meurthe-et-Moselle ; elle n'est pas rare dans les Pyrénées et les Alpes.

Longue de 60 à 65 cm., elle a (d'après M. PHISALIX) un museau plat en dessus, plus ou moins relevé, à l'extrémité un canthus peu ou pas relevé, et une région loréale verticale. De coloration grise, jaunâtre, parfois brune, avec des taches noires paires, ou des barres transversales, ou bien en zigzag, elle présente ordinairement une marque en Λ sur le sommet de la tête et un trait noir derrière l'œil. Quelquefois une barre transversale se dessine sur sa région frontale. Les dessus sont plus variés et plus foncés chez le mâle que chez la femelle. La face ventrale est ordinairement jaunâtre, blanchâtre ou rosée avec ponctuations chez la femelle. Elle a une prédilection pour les localités chau-

des et élevées, elle se blottit dans les broussailles qui tamisent la lumière pour guetter sa proie, elle chasse, de préférence au crépuscule, les petits rongeurs. Ses allures sont lentes, mais elle est prompte à la détente lorsqu'elle se croit en danger. Elle est surtout dangereuse pour les moissonneurs, lorsqu'au moment de la sieste ils se plongent dans les foin où se cache la Vipère.

L'appareil venimeux de la *Vipera aspis* est constitué par :

1° La glande venimeuse ; 2° le canal excréteur ; 3° l'appareil musculaire contracteur de la glande.

La glande venimeuse est formée d'un petit nombre de lobes principaux subdivisés eux-mêmes en lobules, qui ne sont séparés les uns des autres, que par des cloisons fines conjonctives. Les cloisons s'abaissent peu à peu et ne disparaissent que graduellement en donnant le canal excréteur cylindrique et non cloisonné. Le nombre de lobes glandulaires est de cinq à six. Certains auteurs, comme LINDERMAN, considèrent la glande de la *Vipera aspis* comme glande tubuleuse et non acineuse. Quoi qu'il en soit, la large lumière de tubes glandulaires constitue un véritable réservoir à venin. Les cellules qui forment la glande sont des cellules séreuses et ne constituent généralement qu'une seule rangée ; leur forme et leur diamètre dépendent d'ailleurs de leur état sécrétoire. Après une décharge de venin les cellules sont presque cubiques, le noyau est arrondi et le nucléole ne constitue qu'un petit point au milieu d'un cytoplasme clair et homogène.

Lorsqu'on examine au contraire l'épithélium avant qu'il n'ait excrété le venin, on trouve des cellules hautes, dont le protoplasme est granuleux à grains fins et acidophiles, qui proviendraient, d'après certains auteurs, directement du noyau et que LAUNOY a appelé *grains venogènes*. Le

noyau est volumineux et occupe presque toute la largeur de la cellule; le nucléole constitue une sphérule nette et visible.

2° *Le canal.* — Les tubes glandulaires en convergeant forment une sorte de réservoir à venin. Ce dernier se rétrécit brusquement, devient cylindrique et se transforme en canal excréteur. Le canal suit la face externe du maxillaire et s'ouvre dans la gaine des crochets en avant et à la base de ceux-ci. Le canal excréteur présente à son extrémité, avant de s'ouvrir dans la gaine des crochets, *un renflement ampullaire*. Dans les crochets le canal est situé dans la moitié antérieure convexe. Son extrémité basilaire est plus ou moins élargie en gouttière, et son extrémité terminale s'ouvre à une petite distance de l'apex. L'épithélium qui revêt le canal est constitué également par des cellules séreuses. Cependant les glandes du renflement terminal, comme l'a montré M. PHISALIX, sont à cellules muqueuses. La glande venimeuse des Vipéridés devient donc ainsi une glande mixte : séreuse par ses acini et muqueuse par son renflement terminal.

3° *Appareil contracteur.* — Logée dans la fosse temporale la glande y est enserrée par le muscle temporal antérieur, qui abandonne une partie de ses insertions crâniennes à la glande même. Le faisceau antérieur de ce muscle à fibres horizontales et le faisceau postérieur contourant le fond de l'acinus et la moitié antérieure du faisceau mandibulaire, ne forment qu'un arc unique coiffant le fond, le bord supérieur et les faces de la glande. On s' imagine facilement que par sa contraction il presse la glande comme « une main presse une poire de caoutchouc » pour en exprimer le contenu.

M. PHISALIX nomme ce groupement musculaire « *muscle compresseur courbe* ». La portion antérieure du muscle

temporal antérieur forme une lame plane, qui s'insérant en haut sur la crête pariétale, descend derrière la glande sous forme d'une lame charnue et vient s'insérer sur la mandibule. Cette lame musculaire en se contractant constitue un mur résistant contre lequel s'appuie la glande pendant la contraction du muscle compresseur courbe. M. PHISALIX l'appelle « *muscle compresseur droit* » de la glande.

CHAPITRE II

QUELQUES DONNEES SUR LES PROPRIETES PHYSIQUES, CHIMIQUES ET LA COMPOSITION DU VENIN DE « VIPERA ASPIS »

1° *Quantité de venin.* — D'après M. PHISALIX, on peut retirer d'une glande 30 à 40 mg. à l'état frais et 10 à 25 mg. à l'état sec. Le poids du venin sec est 20 à 30 % de celui du venin frais.

2° *Propriétés physiques.* — Le venin est un liquide limpide visqueux, jaune d'or ⁽¹⁾. Par dessiccation il devient plus foncé, en restant dans la même gamme de tons. A l'état sec il forme des paillettes jaune-paille transparentes. Il n'a pas de saveur (FONTANA). Il est soluble, mais incomplètement dans l'eau distillée, alors qu'il est parfaitement soluble dans l'eau additionnée de sel marin à 10 pour mille, le soluté étant parfaitement limpide. Sa réaction est nettement acide au tournesol, mais il s'alcalinise par dessiccation. La dessiccation à la température ordinaire ne modifie aucune des propriétés du venin. Les solutions aqueuses ou salines se conservent mal, mais on peut y remédier en les additionnant de leur volume de glycérine. La chaleur n'agit pas sur le venin sec, mais la chaleur humide l'altère rapidement. D'après C. PHISALIX et G. BERTRAND le

(1) E. CESARI, J. BAUCHE et P. BOQUET ont signalé la présence des Vipères à venin blanc dans le département de Gers. Il serait plus neurotoxique et moins hémolytique.

venin de *Vipera aspis* chauffé pendant 15 minutes à 75° ou durant 5 minutes à 80°, ne produit plus aux doses habituellement mortelles d'action toxique chez le cobaye. Par cette méthode C. PHISALIX et G. BERTRAND ont pu séparer les substances toxiques des principes antitoxiques et vaccinants existant simultanément dans le venin. Les rayons ultra-violets détruisent très rapidement le venin.

C. PHISALIX a montré qu'une solution de venin de *Vipera aspis* à 1/1000 perd toutes ses propriétés toxiques par filtration sur porcelaine ; mais elle conserve une certaine action physiologique (1), qui se traduit chez le cobaye par une légère hyperthermie et par ses propriétés vaccinales. La dialyse exerce les mêmes effets. C. PHISALIX a montré également, que les émanations du radium atténuent les venins de nature protéique mais ne modifient pas les propriétés des venins qui sont de nature alcaloïdique ou résineuse. Ainsi une solution de venin de *Vipera aspis* à 1/1.000 perd toute son activité après exposition aux rayons du radium pendant 60 heures.

3° *Propriétés chimiques.* — L'alcool précipite certaines parties du venin. C. PHISALIX a utilisé cette propriété pour séparer dans le venin les substances à action locale des substances à action toxique générale. Le précipité obtenu avec l'alcool est d'ailleurs aussi toxique que le venin lui-même. Le chloroforme et l'éther exercent une action analogue. L'ammoniaque n'a aucun effet atténuant sur le venin de *V. aspis* (FONTANA). L'eau de chaux et le chlorure de chaux n'exercent aucune action sur le venin de Vipère (C. PHISALIX et G. BERTRAND). L'action des acides est va-

(1) Sur les conseils de M. le professeur TIFFENEAU, nous avons effectué, grâce au concours du docteur SCHEINERT des ultrafiltrations du venin de Vipère dans des solutions à différents pH; nous avons constaté que l'ultrafiltrat était dépourvu de toute action sur la pression ou la température.

riable : ainsi, l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide chromique à 1 % détruisent les propriétés toxiques de la plupart des venins alors que l'acide sulfurique, phosphorique, phénique ne modifient pas la toxicité du venin de Vipère. Le permanganate de potasse est considéré par KAUFMANN comme un excellent topique du venin de Vipère. D'autre part, CALMETTE a montré, que si l'on inocule le permanganate de potasse à l'endroit même où fut inoculé le *venin de Cobra* et immédiatement après, l'animal ne succombe jamais, alors que l'inoculation tardive reste sans influence. Le nitrate d'argent est sans effet. L'influence des sucs digestifs sur la toxicité a été très étudiée. On sait depuis l'antiquité que les venins ne sont pas toxiques par voie buccale. MITHRIDATE n'a-t-il pas employé cette voie pour se vacciner contre ce poison ? On sait, d'autre part, que les serpents qui avalent leur salive venimeuse n'en sont pas incommodés. Or A. GAETHAI a montré que, le suc gastrique n'atténue pas la toxicité du venin. D'après C. PHISALIX c'est dans l'intestin que le venin de Vipère perd sa toxicité.

Les expériences de FRASER et de C. PHISALIX ont mis en évidence le rôle fondamental de la bile dans le processus de neutralisation des venins. FRASER montra, que des doses minimales de bile de serpent ou de Mammifères, sont capables de neutraliser l'action d'une dose mortelle de venin de *Naja Tripudians* et de *Naja Haje*. Le pouvoir neutralisant de la bile des serpents est encore plus marqué. Partant d'un autre point de vue et ayant pour but de rechercher l'origine des principes antivenimeux que l'on trouve dans le sang des serpents. C. PHISALIX avait montré, qu'il suffisait de 20 à 30 mmg. de précipité alcoolique de pancréas de chien pour immuniser le cobaye contre une dose mortelle de venin de Vipère. Il avait constaté en outre, que la bile à la dose de 1/4 à 1/2 cc. mélangée au

venin et inoculée 15 minutes après la mise en contact, neutralisait sa toxicité. Mais si, au lieu de mélanger, on inocule simultanément la bile et le venin en deux points différents, l'animal succombe. Il s'agit donc vraisemblablement d'une neutralisation chimique et cette action est due aux sels biliaires.

4° *Composition du Venin.* — Les premières recherches sur la composition des venins sont dues au prince Lucien BONAPARTE, qui isola du venin de *Vipera Borus* par précipitation par l'alcool et redissolution du précipité dans l'eau une substance, qui possède toutes les propriétés du venin et qu'il appela la *Viperine*. Cette substance ainsi que la *Crotaline* isolée par WEIR-MITCHELL du venin de *Crotalus* présente les caractères des albuminoïdes : elle est insoluble dans l'eau, présente la réaction de biuret. Elle s'approche chimiquement de la ptyaline, dont elle est pourtant différente, ne saccharifiant pas l'amidon et physiologiquement de la pepsine, de LACERDA ayant montré qu'elle peptonise le blanc d'œuf cuit. Par précipitations successives par la chaleur, l'alcool et les sels neutres WEIR-MITCHELL isola ensuite du venin de *Crotalus* deux substances : le *peptone-venin* et le *globulin-venin*. Mais toutes ces substances sont encore des complexes au point de vue chimique et dont l'action physiologique est encore très variée. A défaut d'une méthode chimique suffisamment délicate, C. PHISALIX a eu recours à la méthode expérimentale pour classer les principes venimeux d'après leur action physiologique. En attendant que la nature chimique exacte puisse en être déterminée, C. PHISALIX les désigne par un nom qui évoque leur action physiologique et il distingue dans le venin de *Vipera aspis* trois principes essentiels : l'*échidnase*, l'*échidno-toxine* et l'*échidno-vaccin*.

a) L'*échidnase* est la substance phlogogène qui déter-

mine les réactions locales. Pour la détruire C. PHISALIX et G. BERTRAND (1893) soumettent le venin de *Vipera aspis* pendant quelques secondes à l'ébullition. Pour l'isoler, le venin frais est précipité par l'alcool absolu et le précipité redissous dans l'eau. Après triple reprécipitation et redissolution le précipité est dépourvu de toutes ses propriétés toxiques générales, mais il a conservé son action phlogogène locale (œdème hémorragique, escarre).

b) *L'échidno-toxine* est la fraction du venin qui détermine les accidents généraux. Pour l'obtenir il suffit de porter le venin frais pendant quelques secondes à l'ébullition, qui détruit les deux autres principes.

c) *L'échidno-vaccin* est le principe antivenimeux contenu dans le venin. Pour l'isoler, il suffit de chauffer le venin pendant 5 minutes à 80°, les deux principes toxiques sont alors détruits et le venin ne garde que ses propriétés vaccinales. Les proportions de ces 3 principes varient non seulement avec l'espèce, mais également avec la saison. C. PHISALIX a montré, que la fonction sécrétoire pour l'échidno-vaccin n'est au complet développement chez les Vipères du Massif Central qu'à une saison avancée de l'année.

Cette classification physiologique de C. PHISALIX, a certes une valeur incontestable en servant de guide dans l'intrication de désordres provoqués par l'envenimation, mais en réalité la composition du venin est encore plus complexe. Le venin de Vipère contient plusieurs sortes de toxines (neuro-toxine, hémorragine très abondante...) et diverses diastases (coagulante et anticoagulante, prétéolytique, proferment hémolytique...). La valeur antigénique de ces diverses diastases a été l'objet des recherches de E. CESARI et de P. BOQUET, qui ont montré récemment par la divergence de leur activité antigénique, l'individualité de ces principes.

CHAPITRE III

SYMPTOMATOLOGIE DE LA MORSURE VIPERIENNE

Les observations sur le venin de Vipère d'une réelle valeur sont celles de CHARAS (1669), de REDI (1664) et de FONTANA (1781) en particulier, et plus près de nous on se reportera utilement aux travaux de DECERF (1807), de VIAUD-GRAND MARAIS (1870-1880), de FRÉDET (1876), de PASSANO (1880), de GUÉRIN (1897).

Dans notre exposé qui sera d'ailleurs assez succinct nous rappellerons ce que l'on doit à chacun de ces observateurs.

I. — SIGNES LOCAUX

1° *Douleur*. — Le sujet mordu ressent au moment et à l'endroit de la morsure une douleur aiguë comparable à une piqûre d'épingle. Souvent cette douleur est transitoire mais parfois elle est plus vive, persistante et s'étend sur la région voisine, en laissant une sensation de brûlure et déterminant un engourdissement d'un membre ou même d'une moitié du corps. Expérimentalement, lorsqu'on inocule du venin sous la peau ou dans le péritoine des animaux, on détermine également des phénomènes

douloureux, que les animaux expriment par des cris, l'agitation et des mouvements craintifs.

2° *Tuméfaction*. — A l'endroit piqué, autour des deux blessures réalisées par les crochets distants de 7 mm., se produit une macule violacée, qui se surélève et s'entoure d'une région œdémateuse. Celle-ci d'abord localisée, gagne en tache d'huile la région, s'étend au membre entier et même à demi-corps correspondant. Cet œdème est dur, douloureux, mais il ne tarde pas à se ramollir et à se remplir, dans les quelques heures qui suivent, d'une sérosité rouge noirâtre. La peau, qui couvre cette collection, devient de plus en plus fine, se plisse, finit par s'ulcérer et se nécroser en laissant s'échapper la sérosité au bout d'un ou de deux jours. Les endroits où pénètre le vaccin prennent un aspect livide; d'abord ecchymotiques, ils deviennent ensuite jaunâtres et verdâtres. Ces modifications sont dues à des hémorragies interstitielles produites par les hémorragines.

3° *Lymphangites*. — Du point d'inoculation du venin, partent des traînées lymphangitiques, allant aux ganglions régionaux tuméfiés et endoloris. Souvent, c'est une plaque de lymphangite réticulée qui traduit la réaction locale

4° *Gangrène*. — Nous avons décrit plus haut cet œdème mou, sanguinolent, qui tend à s'ulcérer. Parfois on assiste à une destruction nécrotique des tissus avec formation d'une escarre d'abord humide, puis sèche.

5° *Hémorragie*. — Les hémorragies locales peuvent se produire au début, lorsque la piqûre se produit au voisinage d'une veine périphérique d'importance. Les hémorragies secondaires, lors de la chute de l'escarre peuvent être importantes, mais elles ne sont pas fréquentes.

II. — SIGNES GÉNÉRAUX

Les signes généraux dépendent, bien entendu, de la gravité de l'envenimation. On a signalé des cas de mort chez l'homme dans les heures qui suivaient la morsure.

Dans ce cas le tableau clinique qui se déroule est vraiment impressionnant : rarement survient une syncope au moment de l'accident : plus souvent le malade est en proie à une angoisse s'accompagnant d'une prostration profonde ; les coliques intestinales précèdent les vomissements et la diarrhée ; sueurs froides et le refroidissement précèdent les convulsions agoniques. Le pouls bat faiblement, et devient imperceptible, la respiration s'affaiblit et s'arrête.

Mais le plus souvent, d'après les observations de VIAUD-GRAND-MARAIS et de FRÉDET, la mort ne se produit que 24 heures après : les symptômes sont moins brutaux, les signes locaux peuvent se développer et s'ajouter au tableau clinique.

A l'autopsie, on observe en dehors de l'œdème hémorragique de la région mordue, une congestion très marquée de l'intestin, qui est violacé et présente de place en place des foyers hémorragiques. On trouve également des suffusions sanguines dans les reins.

Heureusement, les accidents ne sont pas toujours aussi graves et la guérison spontanée n'est pas rare, même en absence de traitement. Il est fréquent d'observer alors des séquelles qui se traduisent par des troubles trophiques et des douleurs locales.

Parfois l'évolution prend une allure subaiguë et traînante : le malade présente des signes d'anémie, il reste « valétudinaire et continue à décliner », dit VIAUD-GRAND-MARAIS. La peau prend un aspect subictérique, le malade se cachectise et meurt 18 mois ou 2 ans après.

CHAPITRE IV

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ENVENIMATION VIPERIENNE

Nous abordons maintenant le chapitre qui constitue l'objet principal de notre étude. Nous avons effectué des recherches relatives à l'action du venin sur les principales fonctions physiologiques, mais nous nous sommes attaché à approfondir surtout l'action du venin sur la circulation et sur la température, l'hypotension et l'hypothermie étant les symptômes dominants dans l'action physiologique du venin. Nous précéderons cette étude d'une description sommaire des symptômes d'envenimation mortelle chez les animaux de laboratoire.

On peut distinguer, comme le fait remarquer très justement M. ARTHUS dans l'étude du venin deux phases : une première phase médicale, où les observateurs, médecins pour la plupart, se sont attachés surtout à décrire les symptômes d'envenimations accidentelles et à connaître les propriétés toxiques des venins, pour en éclairer la pathologie et fixer le traitement; une seconde phase physiologique, durant laquelle les expérimentateurs se sont servis du venin pour résoudre divers problèmes de physiopathologie et de biologie.

Nous traiterons longuement les résultats des recherches de la seconde période dans ce chapitre.

A) ACTION SUR LA PRESSION SANGUINE

a) Historique

Dès 1879 ALBERTONI avait attiré l'attention sur le fait que l'injection intraveineuse de venin est susceptible de produire une hypotension brutale et considérable ; avec de fortes doses, la pression artérielle peut même s'abaisser jusqu'à zéro et entraîner la mort de l'animal en peu de temps. Cet auteur a observé, que l'excitation du bout périphérique du vague au cou dans les minutes qui précèdent la mort produit une accélération du cœur et traduit, d'après ALBERTONI, une paralysie du nerf modérateur du cœur.

WEIR-MITCHELL et REICHERT confirment quelques années plus tard les observations de l'auteur précédent et expliquent la chute de la pression par une paralysie des centres vasomoteurs bulbaires.

KAUFMANN est d'une autre opinion. Ayant fait une analyse profonde et pénétrante des troubles circulatoires produits par le venin de *Vipera aspis*, il invoque deux causes principales pour expliquer le mécanisme de l'hypotension :

1° La dilatation des capillaires du tube digestif et 2° l'affaiblissement de la contraction cardiaque. La brusquerie du phénomène a frappé l'attention de cet expérimentateur avéré et lui a suggéré au début l'idée d'un acte réflexe d'origine vagale ; mais KAUFMANN a abandonné bientôt après cette interprétation, la double vagotomie n'empê-

chant pas l'hypotension de se produire, et cela avec la même intensité. Il en conclut que le venin doit agir directement sur les capillaires.

J. MARTIN critique également l'hypothèse de WEIR-MITCHELL et de REICHERT et montre, que lorsqu'on injecte dans la carotide ou dans l'artère vertébrale d'un chien du venin de *Pseudechis porphy.* l'effet sur la pression est moins accentué, que lorsque le venin est injecté dans la veine saphène ; si donc l'hypotension était due à une paralysie des centres bulbaires, elle devrait être plus marquée dans le premier cas, puisqu'alors le venin irrigue les centres en plus grande concentration. Pour lui, la chute de la pression sanguine est la conséquence de l'affaiblissement du myocarde.

Plus près de nous, M. ARTHUS a effectué de nombreuses recherches sur l'action physiologique des venins. Toutes ses expériences ont été effectuées sur le lapin, ce qui a permis d'obtenir des résultats rigoureusement comparables. Cet éminent physiologiste a analysé minutieusement les symptômes d'envenimation expérimentale et a proposé une classification des venins, basée sur leur action physiologique. Ses études sur l'intoxication sérique l'ont amené à comparer l'envenimation à l'intoxication protéique; la réaction anaphylactique du lapin se traduit par trois sortes de symptômes :

1° Symptômes locaux : infiltration, dégénérescence caséuse ; 2° symptômes généraux : baisse de la pression, accélération de la respiration et l'incoagulabilité sanguine ; 3° accidents tardifs : cachexie. Avec les venins, on peut réaliser les trois groupes d'accidents.

Il divise les venins en 3 catégories :

1° Venins curarisants (type Cobra) ; 2° venins coagulants (type Daboïa) ; 3° venins protéotoxiques (type *Crotalus adamanteus*).

Pour établir cette classification, M. ARTHUS a tenu compte du symptôme fondamental de l'intoxication par les divers venins. Si alors certains venins très rares ne contiennent qu'un seul principe actif, tel celui de *Naja Haje*, qui contiendrait seulement le principe curarisant, la plupart de ceux-ci ont une action multiple. C'est la note dominante dans la gamme de leur action; mais les harmoniques ne sont pas sans importance et leur confère quelque autre propriété toxique : ainsi le venin de Cobra est curarisant mais également protéotoxique ; celui de Daboïa contient aussi, à côté de son principe coagulant, un poison protéotoxique, etc...

« A cette analyse de simple symptomatologie clinique », dit le savant de Lausanne, « qui se révèle en ce dernier cas insuffisante, il convient de substituer une analyse physiologique des faits d'envenimation. Une analyse physiologique complète devrait porter sur l'action exercée par les venins sur chaque système physiologique, ou, si l'on veut, sur chaque tissu et sur chaque fonction. Une telle analyse n'a pas été systématiquement faite... »

C'est pour combler en partie cette lacune, que nous avons cru intéressant d'entreprendre les recherches que nous exposons dans ce chapitre.

B) RECHERCHES PERSONNELLES

1° EXPERIMENTATION SUR LE LAPIN

Nos expériences ont été effectuées principalement sur le chien. Nous avons cependant réalisé quelques recherches sur le chat et sur le lapin, ce dernier animal, sympathicotonique par excellence, se comportait souvent, sur quoi a si justement insisté J. GAUTRELET, d'une façon différente du chien.

Il faut environ 6 à 8 mmg. par kg. de venin de *Vipera aspis* (du Jura) pour tuer un lapin en 2-3 heures lorsqu'on injecte le venin par voie hypodermique.

P. CESARI et P. BOQUET ont récemment, indépendamment de nous, trouvé les mêmes doses. Lorsque le venin est injecté par voie endoveineuse, les doses bien moindres sont susceptibles de provoquer les troubles graves et entraîner la mort de l'animal. Avec une dose de 0 mmg. 01 par kg. (CESARI et BOQUET ont signalé la vasodilatation de l'oreille) le lapin ne présente aucun trouble manifeste. Avec une dose de 0,1 à 0,4 mmg./kg., les effets sont extrêmement rapides et l'animal meurt en quelques minutes au milieu des convulsions. Nous avons essayé d'analyser les modifications physiologiques produites par de telles doses.

Nous avons préparé pour chaque essai une solution fraîche de venin de *Vipera aspis* dans le sérum salé à 8 0/00, bien que C. PHISALIX ait montré que l'on pouvait conserver des solutés de venin de Vipère dans la glycérine à 50 %. Le titre de la solution fut adapté aux circonstances expérimentales.

Nos animaux furent, le plus souvent, anesthésiés à l'uréthane : nous injections alors dans la cavité péritonéale 1 gr./kg. d'éthyle-uréthane dissous dans 5 cc. de sérum physiologique tiède. Parfois, cependant, nous ne procédions pas à l'anesthésie, CUSHNY ayant montré que l'uréthane ainsi que la paraldéhyde et le Véronal peuvent constituer des antidotes du *venin de Cobra*.

La carotide du lapin étant mise à nu, nous y fixions une canule de F. Franck reliée à un manomètre à mercure (1).

Voici, à titre d'exemple, un protocole d'expérience montrant l'action circulatoire du venin à faible et à forte doses chez le lapin :

Exp. 2267. — *Lapin, 3 kilogs.*

3 h. Pression 8 cm. Hg.

3 h. 5 on injecte dans la veine marginale de l'oreille 1/100 mg. de venin de *V. aspis* par kg. Dans la minute qui suit on remarque une chute très passagère de la pression de 1 cm. Hg, avec retour rapide à la normale.

4 h. Pression 8 cm. Hg. (tracé n° 1).

4 h. 5. Inject. 1/50 mg. par kg de venin. On observe un dénivellement de la pression analogue au précédent.

5 h. Pression 8 cm. 5 Hg.

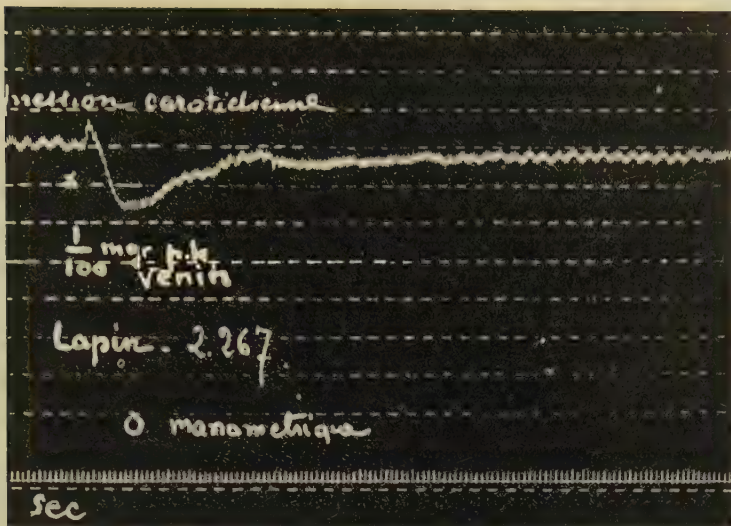
5 h. 5. Injection de 1/10 mg. par kg de venin dans une veine marginale. Dans la minute qui suit, la pression s'abaisse à 4 cm., remonte ensuite à 5 cm. pour retomber quelques minutes après à 3 cm.

5 h. 10. Pression 3 cm. Hg.

Le lapin présente des convulsions.

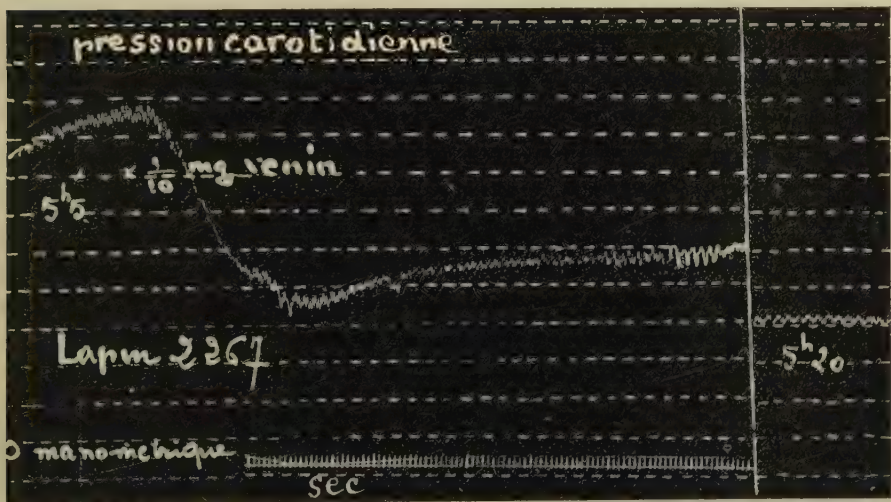
5 h. 45. Mort (tracé N° 2).

(1) Toutes les techniques que nous citons ont été décrites d'une façon précise et claire et richement illustrées dans l'excellent ouvrage de J. GAUTRELET: « *Eléments de Technique Physiol.* », Paris, 1932, Masson, éditeur.



TRACE N° 1

Lapin N° 2267 non anesthésié.
L'injection intraveineuse de 1/100 mgr. par kg. de venin de *Vipera Aspis* produit un abaissement passager de la pression carotidienne.



TRACÉ N° 2

Lapin N° 2267 non anesthésié.
L'injection intraveineuse de 1/10 mgr. par kg. de venin de *Vipère* provoque une chute brutale et durable de la pression artérielle.

Si donc, à la dose de $1/50$ mmg. par kg. le venin de *Vipera aspis* ne modifie pas la pression artérielle du lapin, il produit par contre, à la dose de $1/10$ de mmg. par kg., une chute marquée et rapide de la tension (tracé n° 2), causant des convulsions et la mort de l'animal dans l'heure qui suit l'injection.

Il est intéressant de comparer chez le lapin l'activité du venin de *Vipera aspis* avec celle du venin de *Cobra*, que nous avons eu l'occasion d'étudier précédemment.

Le venin de *Cobra* — avons-nous vu — injecté à la dose de $1/10$ de mmg. par kg. dans la veine du lapin ne produisait aucune modification sensible de la pression ; il fallait injecter une dose bien supérieure, $3/10$ de mmg. par kg., par exemple, pour observer une chute marquée de la pression qui tombait à 0 lors de la mort. Chez le lapin vagotonique, ou rendu tel par section du sympathique, nous avons pu réaliser par contre une chute de pression avec la dose de venin de *Cobra* non active, généralement de $1/10$ de mmg. par kg.

Si donc BEERENS et CUYERS ont signalé dernièrement qu'ils n'observent avec le venin de *Cobra* que de faibles modifications de pression, qu'ils attribuent d'ailleurs — contrairement à nos conclusions — à un réflexe d'origine sinusale, c'est sans doute parce que leurs expériences furent effectuées sur le lapin. J. GAUTRELET et d'autres auteurs ont insisté sur le fait que le lapin est un mauvais réactif pour l'étude des substances provoquant un choc. NOLF en particulier a montré, et tous les physiologistes connaissent aujourd'hui ce fait, que des substances telles que la peptone, qui chez le chien produisent une chute marquée de la pression, n'abaissent ou au contraire élèvent la pression du lapin.

Il semble, d'après nos expériences, comme nous l'avions

d'ailleurs signalé explicitement dans notre mémoire, que le venin de Cobra rentre dans le même groupe de substance que la peptone et l'histamine et nos données expérimentales nous ont amené à l'hypothèse d'une localisation d'action du venin de Cobra sur les capillaires, comme l'ont d'ailleurs montré DALE et RICHARDS pour les poisons protéiniques et l'histamine.

2° EXPERIMENTATION SUR LE CHAT

Nous avons trouvé dans le chat un animal très sensible au venin de *Vipera aspis*. Nous avons étudié sur le chat les modifications vasculaires lors de l'injection intraveineuse d'une dose moyenne de venin de *Vipère*.

Chat, 2 kg.

Anesthésié à l'éther-chloralose.

3 h. 10. Pression fémorale : 82 à 85 mm. de mercure.

3 h. 15. Injection dans la saphène 1/2 mg. par kg de venin. Immédiatement chute de la pression qui descend à 52 mm. de mercure et s'y maintient durant les 90 minutes d'observation.

Le chat réagit donc, vis-à-vis le venin, par une chute brutale et prolongée de la pression. Notons que nous n'avons remarqué aucune modification pupillaire concomitante facile à observer chez cet animal.

Mais le chat étant un animal relativement peu employé dans l'expérimentation en France, c'est sur le chien que nous avons réalisé la plupart de nos expériences.

3° EXPERIMENTATION SUR LE CHIEN

L'injection intraveineuse chez le chien éveillé d'une dose de 0,3 à 0,4 mmg. par kg. produit une douleur vive, faisant crier l'animal. Le chien est pris aussitôt de vomissements, il bave, larmoie. Il présente de l'incoordination des mouvements, il perd l'équilibre. Il s'assoupit, devient somnolent, ses mouvements s'affaiblissent et l'animal tombe dans le coma profond. Ses extrémités se refroidissent, la langue se cyanose, les membres et la mâchoire se contractent. La respiration se ralentit et finit par s'arrêter, les réflexes disparaissent. Le cœur continue à lutter et s'arrête quelques minutes après. Tout ce tableau se déroule en 1 à 2 heures.

Cet animal est très sensible au venin de *Vipera aspis* et chez lui l'action de ce venin ainsi que celle du venin de Cobra est très marquée. Pour avoir des résultats comparables, nous injectons toujours, au cours de nos expériences le venin dans la veine saphène.

Nos chiens ont été anesthésiés au chloralose injecté par voie endoveineuse à raison de 0 gr. 10 par kg. (J. GAUTRELET a en effet montré que cet anesthésique ne modifie pas sensiblement les fonctions physiologiques de l'animal). La pression artérielle fut enregistrée, soit dans la carotide, soit le plus souvent dans l'artère fémorale, à l'aide d'un manomètre à mercure relié à une canule de Jolyet fixée dans l'artère.

EXP. 2161. — *Chien chloralosé.*

A 3 h. 5. Pression 15-17 cm. de mercure.

A 3 h. 57. Inj. dans la veine saphène de 1/50 mg. par kg. de venin de *Vipera aspis*.

A 4 h. 02. Pression 15-16 cm. de mercure.

A 4 h. 50. Pression 15-16 cm. de mercure.

Exp. 2208. — *Chien chloralosé.*

4 h. 40. Pression 12 1/2-13 1/2 cm. de mercure.

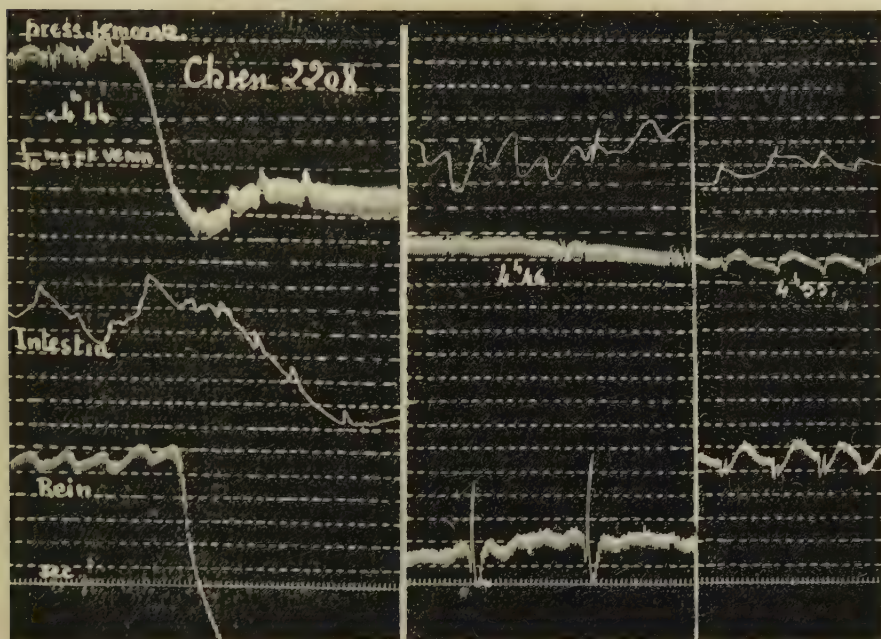
4 h. 44. — Inj. 1/20 mg. par kg de venin de *V. aspis*.

4 h. 44'40". Pression 7-8 cm. de mercure.

On note une vasodilatation intestinale et une vasoconstriction rénale concomitante.

4 h. 46. Pression 5 cm. de mercure.

4 h. 55. Pression 4 1/2 cm. de mercure (tracé N° 3).



TRACÉ N° 3

Chien N° 2208, chloralosé.

L'injection dans la veine de 1/20 mgr. par kg. de venin de *Vipera Aspis* produit un abaissement marqué de la pression artérielle, une constriction intense du rein et une dilatation de l'intestin.

Les doses faibles (1/100 à 1/40 de mmg. par kg.) ne modifient pas sensiblement la pression sanguine ; ces doses ont cependant, comme nous le verrons plus loin, une action sur les vasomoteurs de certains organes. Au delà

du 1/40 de mmHg. par kg. l'hypotension devient de plus en plus intense au fur et à mesure que la dose croît. L'abaissement de la pression, comme le résume l'expérience ci-dessus, atteint 5 à 10 cm. de Hg et cette hypotension se prolonge durant une, deux et même plusieurs heures (tracé n° 3). Au bout de ce délai, elle tend à remonter lentement et progressivement, mais n'atteint que très rarement dans les 4 à 5 heures d'observation son niveau normal. En même temps que la chute de la pression, on note une diminution de l'amplitude cardiaque dans l'heure qui suit l'injection.

La chute brutale de la pression sanguine est une caractéristique de l'action physiologique du venin de *Vipera aspis*. Elle est plus constante et bien plus marquée que celle enregistrée avec le venin de Cobra. De quoi dépend-elle ? Sur quels éléments agit le venin pour la produire ? Nous allons dans les chapitres qui suivent analyser le rôle que jouent les divers appareils nerveux et les différents domaines vasculaires régulateurs de la pression.

4° LOCALISATION DE L'ACTION HYPOTENSIVE

a) Rôle des nerfs pneumogastriques

On sait que l'excitation des nerfs pneumogastriques (vagosympathiques chez le chien) est susceptible d'abaisser la tension artérielle par le ralentissement du cœur et par mise en jeu des vasodilatateurs. Les substances appelées vagotropes, parasympathicotoniques et que BARGER et DALE, L. LAPICQUE ont justement proposé d'appeler parasympathico-mimétiques, telles l'acétylcholine, la pilocarpine, l'aldéhyde formique, l'ésérine, produisent les mêmes

effets. On sait d'autre part, que par la section des pneumogastriques au cou, ou mieux, par une injection d'une dose appropriée d'atropine, ces substances ne produisent plus d'effet, voire même ont un effet inverse. La chute de la pression relève-t-elle d'une excitation du système parasympathique ? Dans un nombre d'expériences, nous avons procédé soit à la section des deux nerfs vagues au cou, soit à une atropinisation des animaux.

EXP. 2162 bis. — *Chien chloralosé.*

4 h. 15. Pression carotidienne 15-16 cm. Hg.

5 h. Section des 2 vago-sympathiques.

5 h. 15. Pression 15-16 cm. Hg.

5 h. 20. Injection 1/10 mg. de venin de *V. aspis*.

5 h. 20'30". Pression 8-11 cm. Hg.

5 h. 28. Pression 9-10 cm. Hg.

6 h. 30. Pression 11 cm. Hg.

Influence de l'atropine.

On sait que l'atropine injectée chez le chien à la dose de 1 à 2 mmg. par kg., est susceptible de paralyser les terminaisons du parasympathique.

Les substances, qui abaissent la tension artérielle par excitation des terminaisons du système nerveux parasympathique sont inactives, lorsqu'elles sont injectées un certain temps après l'atropine. L'hypotension produite par le venin de *Vipera aspis* n'est pas davantage influencée comme le montre le protocole d'expérience ci-dessous par l'injection préalable d'atropine.

EXP. 2214. — *Chien chloralosé.*

3 h. Pression fémorale : 115/120 mm. de mercure.

3 h. 26. Injection dans la veine saphène de 2 mg. par kg de sulfate d'atropine.

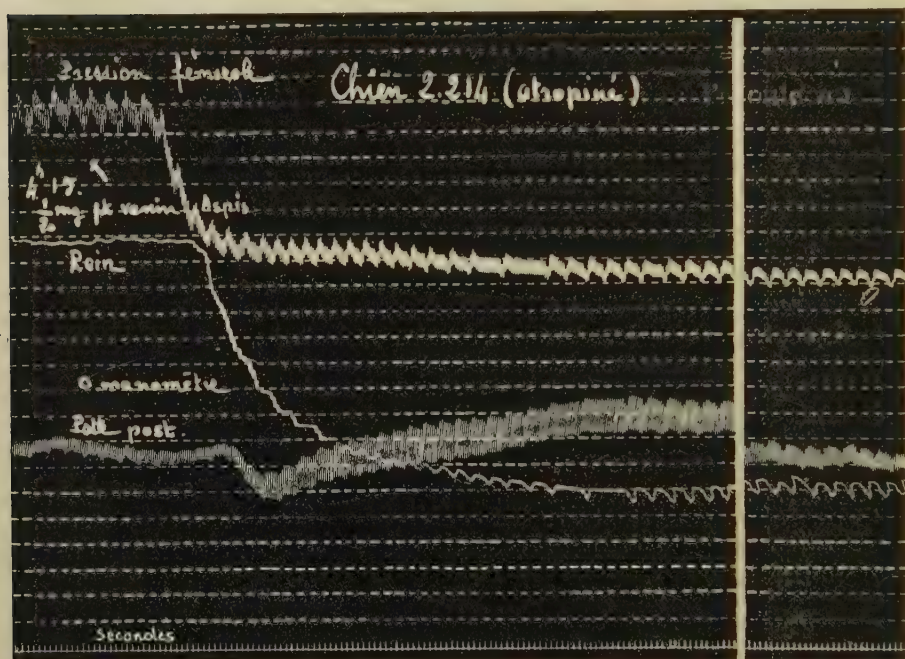
4 h. Pression : 100/115 de mm. de mercure.

4 h. 15. Inj. de 1/20 de mgr. par kg de venin de *Vipera aspis*.

La pression descend brutalement et se stabilise autour de 40-42 mm. de mercure.

4 h. 40. Pression : 40 mm. de mercure.

5 h. 30. Pression : 30 mm. de mercure.



TRACÉ N° 4

Chien N° 2214 chloralosé et atropiné.

L'injection dans la v. saphène de 1/20 mgr. par kg. de venin de *Vipera aspis* produit une chute importante et prolongée de la pression artérielle, une constriction très marquée du rein et une vasodilatation de la patte.

Ces expériences prouvent que ni la vagotomie double, ni l'injection préalable d'atropine ne modifient en rien l'hypotension causée par l'injection intraveineuse d'une dose active de venin de *Vipera aspis*. La chute de la pression

ne relève donc aucunement de l'excitation du système parasympathique. Agit-il en supprimant le tonus du système nerveux sympathique ?

b) Rôle du sympathique

Nous avons recherché d'abord l'action du venin sur l'excitabilité du sympathique cervical et étudié ensuite si l'effet hypotenseur du venin n'est pas modifié lors de l'injection préalable d'une substance sympathicolytique.

Action sur l'excitabilité du sympathique cervical.

Pour cette étude nous nous sommes adressé au lapin, le sympathique formant chez cet animal — on le sait — un tronc nerveux isolé, facile à aborder au cou. Nous avons pris comme test la pupille et les vasomoteurs de l'oreille correspondante.

Lapin 2269 bis, 2 kgs 500, non anesthésié.

5 h. 25. On établit à l'aide d'un chariot de Du Bois Raymond le seuil de la mydriase et de la vasoconstriction de l'oreille.

5 h. 30. Seuil de la mydriase : 6 microcoulombes (2 volts dans le circuit).

Seuil de la vasoconstriction : 20 microcoul.

5 h. 35. Injection dans la veine marginale de l'oreille de 1/20 mg. par kg. de venin. Aucune modification spontanée de la pupille ni des vaisseaux de l'oreille.

5 h. 40. Seuil de la mydriase 7 microcoul.

Seuil des vasomoteurs 20 microcoul.

5 h. 45. Seuil de la mydriase 7 microcoul.

Seuil des vasomoteurs 20 microcoul.

6 h. Seuil de la mydriase 9 microcoul.

Seuil des vasomoteurs 20 microcoul.

6 h. 5. Injection dans la veine de 1/20 mg. par kg de venin.

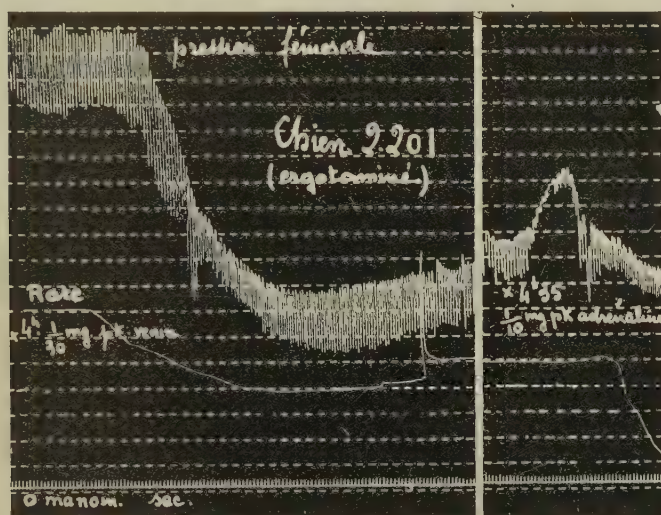
- 6 h. 10. Seuil de la mydriase 10 microcoul.
Seuil des vasomoteurs 18 microcoul.
6 h. 15. Seuil de la mydriase 8 microcoul.
6 h. 30. Injection dans la veine de 1/10 mg. par kg de
venin. Aucune modification spontanée de la pupille ni des
vaisseaux de l'oreille.
6 h. 32. Seuil de la mydriase 9 microcoul.
Seuil des vasomoteurs 21 microcoul.
6 h. 40. Seuil de la mydriase 9 microcoul.
Seuil des vasomoteurs 20 microcoul.
6 h. 50. Injection 2/10 mg. par kg de venin.
6 h. 52. Seuil de la mydriase 8 microcoul.
Seuil des vasomoteurs 19 microcoul.
7 h. Seuil de la mydriase 15 microcoul.
Seuil des vasomoteurs 25 microcoul.
7 h. 3. Seuil de la mydriase 20 microcoul.
Seuil des vasomoteurs ?
7 h. 5. Mort.
- } Convulsions.

Cette expérience nous amène à conclure que le venin de *Vipera aspis*, aux doses non mortelles, n'exerce aucune action sur le sympathique cervical ; avec des doses rapidement mortelles seulement, nous avons enregistré quelques minutes avant la mort une diminution de l'excitabilité du sympathique.

Influence des sympathicolytiques.

On sait que certaines substances, telles l'ergotamine (ROTHLIN), la yohimbine, la corynanthine (ROTHLIN et R. HAMET), certaines amines à fonction éthéro-oxyde phénolique (J. LÉVY et DITZ, BOVET et MADERNI), certains dérivés des coumaranes (FOURNEAU, MADERNI et DE LESTRANGE), ainsi que certains dérivés de dioxane (FOURNEAU, MADERNI et DE LESTRANGE), sont susceptibles d'annihiler les effets excito-sympathiques de l'adrénaline. J. GAUTRELET et ses élèves ont également montré que l'élévation brusque et ra-

pide de la réserve alcaline dans les minutes qui suivent l'injection de l'adrénaline, qu'ils attribuent à une augmentation brusque des échanges et qu'ils considèrent également comme caractéristique de l'adrénaline, en tant que propriété sympathomimétique, est supprimé par certains sympatholytiques (ergotamine, yohimbine). Pour supprimer le tonus du sympathique, nous avons eu recours soit à l'ergotamine, soit à une amine à fonction éther-oxyde phénolique. Dans les deux cas l'hypotension causée par l'injection du venin fut de même ordre.



TRACÉ N° 5

Chien N° 2201 chloralosé, ayant reçu 1 mgr. par kg. de tartrate d'ergotamine.

L'injection intraveineuse de 1/30 mgr. par kg. de venin de *Vipera Aspis* produit une chute brutale et prolongée de la pression artérielle et une constriction splénique. (A remarquer sur la partie droite du tracé l'inversion de l'action de l'adrénaline sur la pression.)

Influence de l'ergotamine.

EXP. 2201. — Chien chloralosé.

3 h. Pression fémorale : 13-16 cm. de mercure.

3 h. 25. Inj. 0 mg. 75 par kg de tartrate d'ergotamine (gynergène Sandoz).

La pression qui s'élève d'une façon passagère se stabilise vers 4 h. autour de 14-18 cm. de mercure.

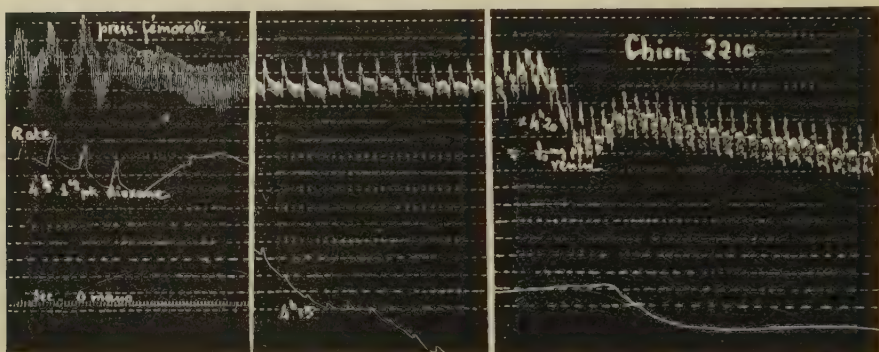
4 h. Inj. 1/30 mg. p. k. de venin de *Vipera aspis*.

4 h. 1. 5 1/2-8 cm. de mercure.

4 h. 30. 8-8,5 cm. de mercure.

4 h. 35. Pour avoir la certitude que le sympathique fut exclu, nous injectons 1/10 mg. d'adrénaline p. k.

On observe dans les minutes qui suivent l'inversion carac-



TRACÉ N° 6

Chien N° 2210 chloralosé.

Ayant reçu (tracé du milieu) une injection de 10 mgr. par kg. de dia-mino-phénoxy-éthane. L'injection intraveineuse de 1/20 mgr. par kg. de venin (tracé de droite) de *Vipera Aspis* produit un abaissement de la pression et une constriction splénique.

téristique de l'adrénaline.

4 h. 45. Pression 7-9 cm. de mercure.

4 h. 47. Une nouvelle injection de 1/30 mg. de venin de *V. aspis* produit une nouvelle chute de la pression de 3 cm. (tracé N° 5).

Influence du phénoxy-1-amino-2-éthane ⁽¹⁾.

EXP. 2210. — Chien chloralosé.

4 h. Pression fémorale 16-17 cm. de mercure.

(1) Le phénoxy-1-amino-2-éthane nous a été obligeamment fourni par Mlle J. LEVY à qui nous exprimons nos remerciements.

- 4 h. 3. Inj. de 0,01 par kg. de diaminophénoxyéthane.
4 h. 15. Pression 13-14 cm. de mercure.
4 h. 17. Inj. 1 1/20 mg. par kg. de venin de *V. aspis*.
4 h. 18. Pression 8 cm. de mercure.
4 h. 25. Pression 8-9 cm. de mercure (tracé N° 6).
4 h. 55. Pression 11-12 cm. de mercure.

Le fait de paralyser les terminaisons du système orthosympathique, soit par l'injection d'une forte dose d'ergotine, soit par l'injection préalable de diaminophénoxyéthane à une dose appropriée, ne modifie donc en rien l'action vasculaire du venin de *V. aspis*.

c) Rôle des zones vasosensibles

Les zones vasosensibles constituent — on le sait — particulièrement deux régions, qui sont les points de départ des réflexes régulateurs de la pression sanguine : la première, la zone cardio-aortique, s'étend du tronc brachio-céphalique (droit) à la crosse de l'aorte et aux vaisseaux de la base du cœur (et probablement au cœur) ; les excitations naissant dans cette zone sont transmises aux centres par les nerfs de CYON-LUDWIG. La deuxième est formée par les sinus carotidiens situés à l'origine de la carotide interne (chez les bovins le sinus est situé à l'origine de l'artère occipitale), possédant dans leur tunique un riche réseau nerveux caractéristique et par le glomérule intercarotidien (*glomus caroticum*), situé dans la bifurcation de la carotide commune et qui constitue un véritable appareil récepteur, sensible aux variations de la pression artérielle. L'innervation sensitive des sinus carotidiens et du glomérule intercarotidien est effectuée par un plexus nerveux péricarotidien qui se condense en plusieurs filets nerveux et qui rejoignent pour aboutir aux centres le nerf

glosso-pharyngien et accessoirement le vague et le sympathique. Ces nerfs constituent les nerfs d'HÉRING.

Les nerfs cardio-aortiques dépresseurs et les nerfs des sinus carotidiens règlent, sous l'influence de la pression artérielle agissant au niveau des récepteurs, le tonus neuro-vasculaire vasomoteur et cardio-inhibiteur. Lorsqu'il se produit un coup d'hypertension, les zones vasosensibles interviennent en déclenchant de la bradycardie et de la vasodilatation dans le domaine splanchnique surtout ; par contre à l'hypotension les zones vasosensibles répondent par la tachycardie et la vasoconstriction.

HÉRING, KOCH et l'Ecole belge surtout, avec C. HEYMANS et BOUCKAERT, DAUTREBANDE, RÉGNIERS, ont fait une étude très minutieuse de ces zones réflexogènes et ont déterminé leur rôle. Ils ont montré, que de nombreuses substances agissent sur le cœur, la pression sanguine et la respiration par l'intermédiaire des sinus carotidiens, et qu'après la suppression des zones vasosensibles les effets de ces substances disparaissent.

DE WAELE et VAN DE VELDE ont ensuite montré que certaines substances, telle l'*amylamine*, sont susceptibles de produire une hypotension due à l'intervention des nerfs vasosensibles.

Il était donc logique de se demander, si l'hypotension provoquée par le venin ne serait pas d'origine réflexogène. Pour supprimer la zone vasosensible sinusienne, nous avons réséqué d'abord la région de la bifurcation carotidienne et procédé ensuite à un badigeonnage soigné de la région au phénol. L'hypertension, souvent considérable (25 à 28 cm. de mercure), en même temps que la tachycardie, qui en fut la conséquence, prouvait indubitablement que les nerfs d'HÉRING ont été sectionnés. Par la double vagotomie au cou on privait l'animal de son mécanisme régulateur de la zone cardio-aortique.

Exp. 2270. — Chien, 11 kgs, chloralosé.

3 h. 10. La pression est de 14 cm.; on sectionne les deux nerfs vagues et l'on détruit les sinus carotidiens.

3 h. 45. L'opération terminée, la pression est de 28 cm. de mercure.

4 h. Pression : 22-23 cm. de mercure.

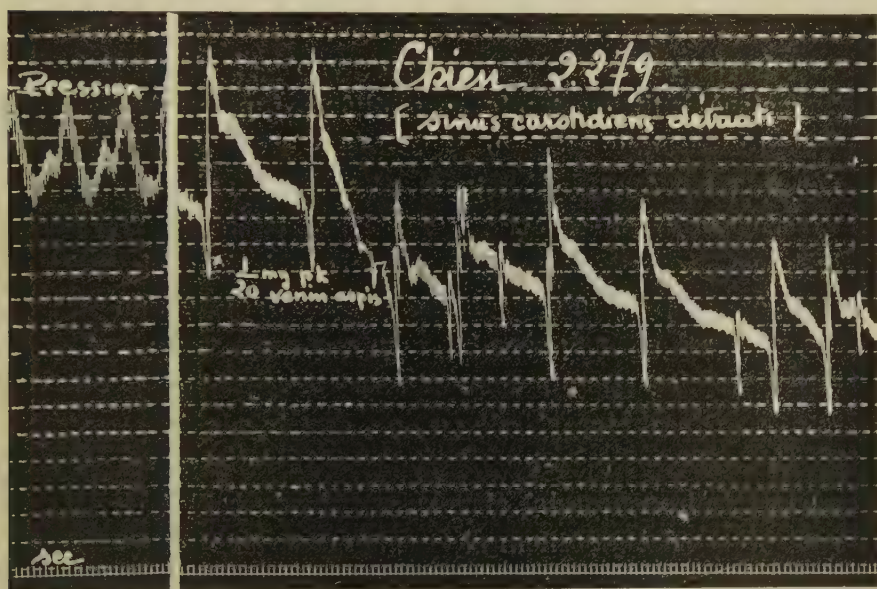
4 h. 04. Injection de 1/20 mg. par kg. de venin de *V. aspis*, chute immédiate de la pression qui tombe à 6 cm. de mercure.

4 h. 11. Pression : 5 cm. de mercure.

5 h. Pression : 5-6 cm. de mercure.

6 h. Pression : 9 cm. de mercure.

6 h. 30. Pression : 8 cm. de mercure (tracé N° 7).



TRACÉ N° 7

Chien N° 2279, chloralosé.

Les deux nerfs de Héring ont été détruits et les deux vasosympathiques sectionnés. L'injection intraveineuse de 1/20 mg. par kg. de venin de *Vipera aspis* produit un abaissement important de la pression artérielle.

De cette expérience il résulte nettement que les zones vasosensibles n'interviennent en rien dans le mécanisme

de l'hypotension. La chute de pression est d'autant plus marquée que la pression au départ est plus élevée.

Il résulte de cette expérience, ainsi que d'autres d'ailleurs, que les zones vasosensibles n'interviennent pas dans le mécanisme de l'hypotension. La chute de la pression est encore plus marquée chez le chien privé de son mécanisme régulateur. Faisons toutefois remarquer, que le niveau le plus bas de la pression n'est guère inférieur à celui que l'on observe chez les animaux normaux. La différentielle est augmentée aux dépens de la maximale, très élevée chez le chien privé de ses zones vasosensibles.

d) Rôle des centres bulbo-cérébraux

Les recherches de DETTMAR, GOLTZ (1873), LUDWIG (1883), F. FRANCK (1902), à la fin du XIX^e siècle et, plus près de nous celles de RANSON et de BILLINGSLEY (1916), ont mis en évidence l'existence au niveau du plancher du IV^e ventricule des centres vasomoteurs et notamment des centres vasoconstricteurs situés vers la pointe de l'alacinerea, entre les stries acoustiques et le calamus, et d'un centre vasodilatateur situé plus latéralement à l'area postrema sur les côtés de l'obex (RANSON et BILLINGSLEY). On sait d'autre part que la destruction ou l'anesthésie des centres vasoconstricteurs, a comme conséquence une hypotension et une vasodilatation généralisée. L'hypotension produite par le venin n'est-elle pas une résultante de l'action du venin sur ces centres ? C'est l'avis de WEIR-MITCHELL et de REICHERT qui prétendent que l'hypotension observée au cours de l'envenimation est due à une paralysie des centres des vasoconstructeurs bulbaires. Nous

avons vu plus haut que cette hypothèse fut rejetée par KAUFMANN, MARTIN et d'autres auteurs. Pour résoudre ce problème il nous a semblé que la circulation céphalique croisée était susceptible, mieux que toute autre méthode, de fournir des renseignements précis sur la part des centres encéphalo-bulbaires dans l'hypotension. Cette technique consiste à relier les bouts cardiaques des carotides et des jugulaires d'un chien donneur A, aux bouts céphaliques des carotides et des jugulaires d'un chien receveur B. Les artères vertébrales du chien B sont liées au niveau de la sixième vertèbre cervicale.

E. HÉDON, utilisant cette technique (1910), introduite en physiologie par L. FRÉDÉRICQ (1889), a montré que l'hyper ou l'hypotension dans la circulation céphalique isolée déclenchent des modifications en sens inverse dans la pression artérielle du tronc, uniquement relié à la tête par la moelle. Les conclusions de HÉDON ont été contestées par FOA (1913). TOURNADE, CHABROL, et MARCHAND (1921), reprenant les expériences de HÉDON avec la technique de L. FRÉDÉRICQ, confirmèrent ses observations. ANREP et STARLING, C. HEYMANS et REMOUCHAMPS (1927) arrivèrent aux mêmes résultats expérimentaux. Fr. FRANCK (1877), HÉDON (1910) et d'autres auteurs ont conclu à une sensibilité directe du centre cardio-régulateur vagal et du centre vaso-moteur aux variations de la pression artérielle. Mais depuis 1923 HÉRING d'abord, HEYMANS, TOURNADE, KOCH, BINET, etc..., ensuite, ont montré, que ces variations réactionnelles sont dues aux zones vasosensibles des sinus carotidiens et que l'énervation des sinus supprime cette action compensatrice.

Pour nos expériences, l'intervention éventuelle des nerfs des sinus carotidiens du chien receveur B est d'ailleurs indifférente, étant donné que l'hypotension — lors de l'in-

jection du venin — se produit avec la même intensité aussi bien chez l'animal normal que chez le chien privé de ses zones vasosensibles. Ce qui peut prêter matière à discussion, c'est le rôle que joue dans l'irrigation des centres du chien receveur B sa propre circulation intraspinale. On sait en effet que chez le chien les anastomoses vasculaires pérимédullaires sont suffisantes — comme l'a montré L. FRÉDÉRICQ (1890) — pour entretenir la vie de la tête du chien, même après que les deux carotides primitives et les deux vertébrales ont été liées. C. HEYMANS a récemment insisté de nouveau sur ce fait. Nous croyons cependant que, si l'hypotension produite par l'injection du venin était due à une paralysie ou à une inhibition des centres vasomoteurs, cette technique, étant donné la brusquerie du phénomène, nous aurait permis de le déceler.

EXP. 2203-2204. — Chien donneur A, 15 kgs, chloralosé ; chien receveur B, 10 kgs, chloralosé.

3 h. 30. On procède aux anastomoses carotido-carotidiennes et jugulo-jugulaires, ainsi qu'à l'enregistrement spléno-graphique du donneur.

5 h. Anastomoses terminées et artères vertébrales ligaturées.

5 h. 30. Pression fémorale, donneur : 9 cm. Hg.; receveur : 12-17 cm. Hg.

5 h. 35. Inj. dans la veine saphène du donneur 1/30 mg. de venin de *V. aspis* p. kg.

Aussitôt la pression du donneur baisse de 9 à 5, sa rate se contracte, la pression du receveur reste remarquablement invariable.

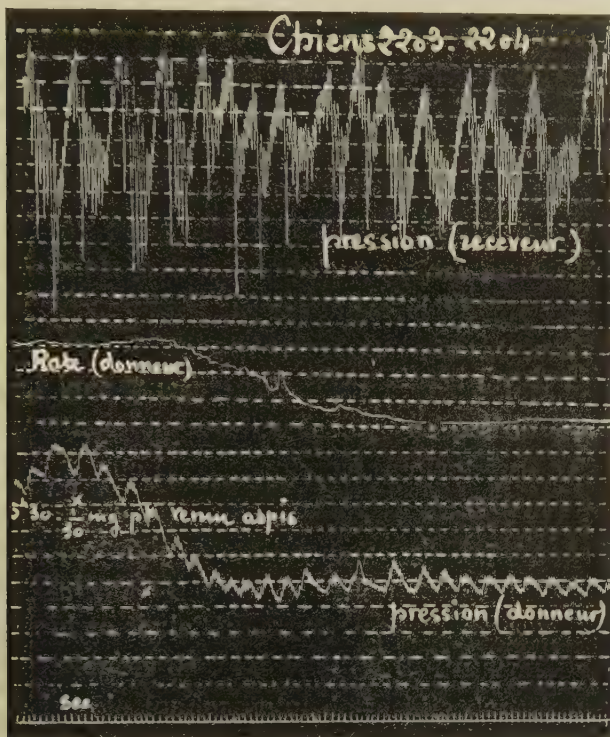
5 h. 52. Pression donneur : 7 cm. Hg.; receveur : 12-17 cm. Hg. (tracé N° 8).

5 h. 56. Inj. 1/100 mg. par kg d'adrénaline.

Hypertension chez le donneur.

Hypotension chez le receveur.

Cette expérience semble donc prouver, que l'hypotension produite par l'injection de venin de *V. aspis* n'est pas d'origine bulbaire, comme l'ont considéré certains auteurs.



TRACÉ N° 8

Chiens N°s 2203-2204, chloralosés. Circulation céphalique croisée.

L'injection de 1/30 mgr. par kg. de venin de *Vipera Aspis* dans la veine du donneur produit chez celui-ci une chute de la pression artérielle et une constriction splénique, mais ne produit aucune modification de la pression sanguine dans le tronc du receveur.

Avec cette dose de venin, il n'y a pas de paralysie des centres vasomoteurs, aucune variation de la tension artérielle somatique n'ayant été observée chez le chien B.

L'hypotension produite par l'injection de venin de *Vipera aspis*, n'est donc ni d'origine centrale, ni d'ordre ré-

flexe. Elle n'est pas davantage d'ordre paralytique, l'exploration de l'appareil circulatoire, au moment où la tension artérielle atteint son plus bas point de la courbe, à l'aide de différentes substances pharmacodynamiques agissant sur la pression artérielle, telles l'adrénaline, la choline, la peptone ayant montré que l'appareil cardiovasculaire était susceptible de réagir normalement à ces diverses substances. Elle ne peut donc être due qu'à une vasodilatation active. Où se produit-elle ? Restent deux domaines à explorer pour trouver la cause de l'hypotension : les circulations splanchnique et périphérique. Ces deux vastes systèmes contenant à peu près 80 % de la masse sanguine sont, eux seuls, par le jeu de leur réseau vasculaire, susceptibles d'entraîner une chute de la tension de cet ordre-là.

e) Rôle de la circulation splanchnique

Nous avons étudié, par la méthode pléthysmographique, les variations de volume de divers organes abdominaux sous l'influence du venin : du rein, de la rate et de l'intestin. Nous nous rendons compte que le fait d'avoir omis le foie constitue une lacune dans nos recherches.

Rôle du rein.

Le rein dégagé par voie transabdominale était enfermé dans l'oncographe de Roy relié à un tambour de Marey, au cours d'un nombre d'expériences où était d'ailleurs enregistrée simultanément la pression artérielle.

Nos expériences nous ont montré que les faibles doses qui ne manifestent pas l'action vasculaire (1/50 à 1/40 de mmg. par kg.) ne modifient sensiblement pas le volume du rein. Par contre, les doses de venin hypotensives

produisent une diminution considérable du volume rénal (tracés n^{os} 3, 4, 12). La constriction rénale est tellement importante, qu'elle ne nous paraît pas être une conséquence simple de l'abaissement de la pression. Il semble, que cette constriction rénale relève d'un mécanisme vasomoteur actif. En général, les fluctuations du volume du rein suivent celles de la pression sans être rigoureusement parallèles à elles. Souvent le rein revient à son niveau normal, lorsque la pression reste encore sensiblement au-dessous de son taux normal.

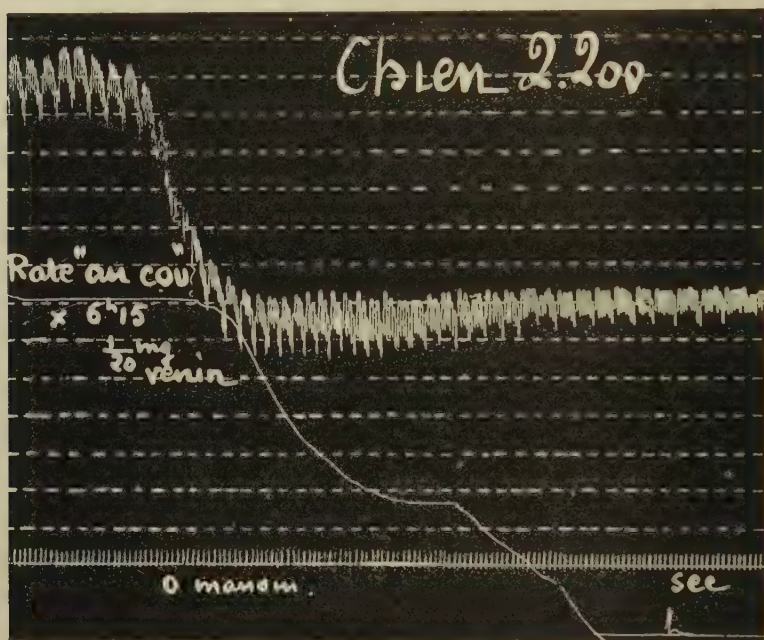
Rôle de la rate.

Dès nos premières recherches nous fumes frappés par le fait, que le venin de *V. aspis* exerce sur la rate une action extrêmement marquée. La pléthysmographie splénique était pratiquée à l'aide du splénographe de Tournade, sur l'organe entier ou sur une partie seulement, suivant la taille de l'animal.

Lorsqu'on injecte, dans l'expérience 2.161 par exemple, dans la veine du chien une dose de venin de *Vipera aspis*, qui par elle-même n'influence pas sa pression artérielle, on remarque une spléno-contraction aussi intense que celle, produite par une injection de 1/100 mmg. par kg. environ d'adrénaline. Sa durée est pourtant bien plus prolongée que celle causée par l'adrénaline. La spléno-concentration est d'autant plus intense et d'autant plus prolongée, que la dose de venin est plus considérable. Avec des doses de 1/20 à 1/10 de mmg. par kg., la rate ne récupère pas, au cours de 3 à 4 heures d'observation, son volume normal.

Cette constriction de la rate est-elle due à une action du venin sur le sympathique ? Nos expériences nous ont permis d'éliminer cette hypothèse. En effet, la paralysie des terminaisons du sympathique par une injection préa-

lable d'ergotamine (0,75 mmg. par kg., Exp. 2.211) ou de phénoxy-1-amino-2-éthane (à la dose de 1 ctg. par kg.) (Exp. 2.210) n'empêche pas la contraction de la rate lorsqu'on injecte ultérieurement une dose de venin de 1/30 à 1/20 de mmg. par kg., mais l'ergotamine et le phénoxy-1-amino-2-éthane par eux-mêmes vident la rate en partie, ce qui fait, que la contraction splénique semble être moindre (voir tracés n° 5 et n° 6).



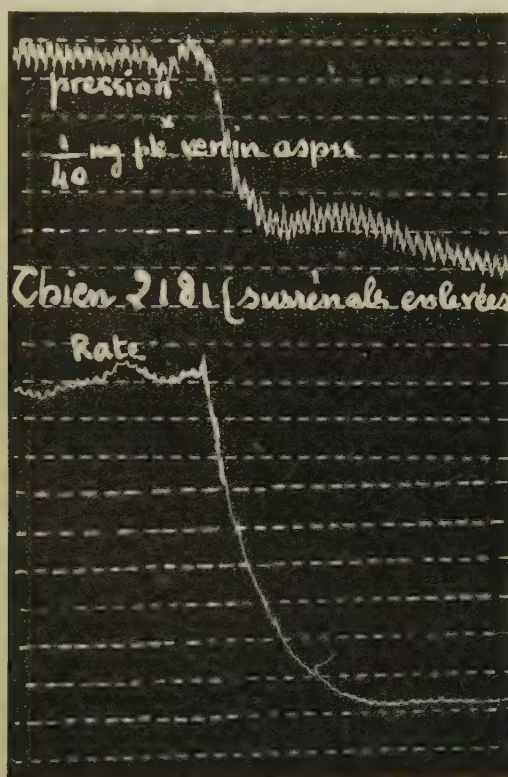
TRACÉ N° 9

Chien N° 2200, chloralosé. La rate a été « greffée au cou ».

L'injection intraveineuse de 1/20 mg. par kg. de venin de *Vipera Aspis* produit en même temps qu'un abaissement de la pression et contraction extrêmement marquée de la rate « au cou ».

Nous avons éliminé l'intervention possible du système nerveux central par la greffe de la rate au cou du même animal. Après dissection des troncs principaux de l'artère et de la veine splénique, on fixe à leurs extrémités rapidement deux canules de Payr, que l'on anastomose

respectivement avec la carotide primitive et la jugulaire externe. La rate est placée dans le splénographe et, enveloppée dans un linge humide, maintenue à une température voisine de 38°. L'organe, dans ces conditions, conserve sa turgescence normale et les oscillations vasomotrices ne tardent pas à apparaître. Si, dans ces conditions, on injecte dans la veine du chien 1/20 de mmg. de venin p. kg. (Exp. 2.200), on observe une contraction très intense de la rate qui se vide sous les yeux de son contenu sanguin (tracé n° 9).



TRACÉ N° 10

Chien N° 2181, chloralosé ; ayant subi une double surrénalectomie.
L'injection intraveineuse de 1/40 mg. par kg. produit un abaissement de la pression et une splénocontraction très intense.

S'agit-il d'une décharge d'adrénaline ? Houssay et Molinelli ont, en effet, signalé que le venin de *Lachesis* et de *Naja tripudians* étaient susceptibles dans certaines conditions de provoquer une décharge d'adrénaline. Deux sortes d'expériences réfutent cette hypothèse : dans un premier groupe de recherches, nous avons procédé à une *ablation des deux surrénales* chez le chien : la plethysmographie splénique révèle dans ces conditions, lors d'une injection de venin, une splénocontraction de même degré (Exp. 2181) (tracé N° 10). Dans un second groupe d'expériences, nous avons réalisé des *anastomoses surrénojugulaires*, suivant la technique de Tournade et Chabrol : la veine surrénale d'un chien A fut reliée, par l'intermédiaire d'une canule de Payr, à la jugulaire d'un autre chien B, dont les surrénales furent enlevées. Lorsqu'on injecte le venin de *V. aspis* dans la veine du chien A, ce qui produit chez lui une hypotension habituelle, on n'observe qu'une très légère élévation de la tension chez le chien B, de 2 cm. environ, sans modification d'amplitude cardiaque. Il va sans dire que nous avons vérifié dans nos expériences le fonctionnement de l'anastomose, par une compression surrénale (J. Gautrelet), par exemple, qui nous a donné une élévation de la pression.

Exp. 2191-92. — Chien A, donneur, 30 kgs, chloralosé ; chien B, receveur, 17 kgs, chloralosé.

4 h. Ablation des surrénales chez le chien B.

7 h. Anastomoses terminées.

7 h. Pression fémorale du chien A (donneur) : 11-13 cm. Hg. ; du chien B (receveur) : 11-13 cm. Hg.

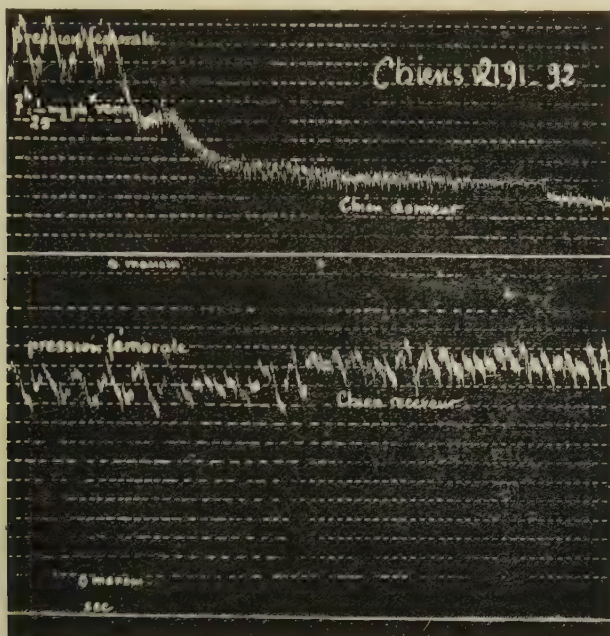
7 h. 10. Injection dans la veine du chien A : 1/25 mg. de venin de *V. aspis*, aussitôt chez le chien A la pression tombe à 6 cm. de mercure.

Chez le chien B, la pression monte à 13-14 cm. Hg. et on observe une très légère augmentation de l'amplitude du cœur.

7 h. 30. Pression du chien A : 4 cm. Hg.; du chien B : 12-13 cm. Hg.

8 h. Compression de la surrénale du chien A.

Pression du chien B : 15-17 cm. Hg., avec augmentation légère de l'amplitude du cœur (tracé N° 11).



TRACÉ N° 11

Chiens N° 2191-2192, chloralosés. Anastomose surréno-jugulaire.

L'injection de 1/25 mgr. par kg. de venin de *Vipera Aspis* dans la veine du chien donneur produit chez celui-ci un abaissement considérable de la pression artérielle, mais ne provoque qu'une très légère élévation de la pression chez le chien receveur (surrénalectomisé).

Si on confronte tous ces résultats, on est amené à conclure que l'action du venin sur la rate ne saurait s'effectuer par l'intermédiaire du système nerveux sympathique ou des surrénales.

La décharge des surrénales, s'il y en a une, est très faible et ne peut pas expliquer la splénocontraction marquée produite même avec les faibles doses de venin.

Nous nous sommes donc demandé si le venin n'agit pas *spécifiquement sur le tissu splénique* et nous avons cru intéressant de rechercher l'action du venin sur un *fragment de rate* de lapin ou de chien *in vitro*. Un lambeau de rate fut fixé entre les deux points d'attache du myographe de J. Gautrelet, plongé dans un récipient contenant du sérum de Locke, aéré et maintenu à une température de 38°, dans un bain-marie. Toutes nos expériences, et elles sont nombreuses, furent négatives. Le venin de *Vipera aspis* ne produit pas la moindre contraction lorsqu'on l'ajoute au sérum, dans lequel plonge le fragment de rate, alors que l'adrénaline, dans les mêmes conditions, se montre très active.

Nous essayerons de fournir une explication de ce phénomène dans la discussion des résultats.

Rôle de la circulation intestinale.

Nous avons signalé plus haut, que KAUFMAN avait émis l'hypothèse, que le venin produit une vasodilatation intestinale, ayant observé des plages ecchymotiques au niveau de l'intestin, lors d'une inoculation du venin à des animaux. Nous signalerons pour mémoire, que DALE et LAIDLAW ont mis en évidence la vasodilatation intestinale extrêmement marquée, produite par l'injection intraveineuse d'histamine et que les travaux de NOLF ont montré, que la peptone produit le même phénomène.

Pour étudier le rôle que joue le système vasculaire splanchnique dans les modifications circulatoires produites par le venin, nous avons employé la méthode pléthysmographique. Une anse du jéjunum d'une longueur de 15 à 25 cm. est ligaturée aux deux extrémités et sectionnée entre double ligature. Son mésentère avec les vaisseaux et les nerfs est conservé intégralement. L'anse est enfermée entre les

on enregistre, après une diminution passagère, une dilatation très marquée et prolongée de l'anse intestinale (Tracé N° 12). Cette augmentation de volume est à mettre sur le compte d'une vasodilatation dans le domaine splanchnique (fait d'ailleurs confirmé par une coloration intense des anses intestinales visibles à l'œil nu). La diminution de volume intestinal précédant la dilatation doit être — à notre avis — attribué au rétrécissement probable des vaisseaux pulmonaires — comme l'ont constaté DALE et LAIDLAW avec l'histamine.

f) Rôle de la circulation périphérique.

Aucun des auteurs, qui ont étudié le venin de *Vipera aspis* n'a envisagé la possibilité de l'intervention de la circulation périphérique dans le mécanisme de l'hypotension.

Nos recherches nous ont permis de dégager le rôle, sinon prépondérant, du moins très important de la circulation périphérique dans la chute de la pression artérielle.

Deux groupes d'expériences nous ont permis d'élucider la part considérable de la vasodilatation dans le mécanisme de l'hypotension : la pléthysmographie d'un membre et la méthode « des trois manomètres ».

a) Pléthysmographie d'un membre.

Pour la pléthysmographie de la patte, nous avons employé la méthode suivante: vers le milieu de la cuisse une incision circulaire à la peau nous permet de la détacher en haut et en bas du plan musculaire sur une longueur de 5 cm. environ. Un manchon métallique, d'une forme et des dimensions convenablement adaptées, muni d'un ajoutage latéral est inséré dans la région où la peau fut détachée et les bords de la peau sont fixés très solidement sur les bords du manchon métallique. Le manchon, ainsi que

l'espace de décollement cutané, sont remplis avec une solution de sérum à 37°. Le manchon est relié à un tambour de Marey. Ce dispositif nous a permis d'enregistrer les pulsations cardiaques et les modifications de volume d'une région d'un membre.

EXP. 2214. — Chien chloralosé, 12 kgs.

A 4 h. 10. Pression artérielle : 12-13 cm. de mercure.

A 4 h. 15. Inj. 1/20 mg. de venin de *V. aspis* p. kg.

Aussitôt, chute de la pression artérielle qui se stabilise à 5 cm. Hg. (tracé N° 3).

La patte accuse une amplification considérable du pouls qui atteint une amplitude triple de la normale. En même temps, on observe une augmentation de volume qui se traduit par l'ascension de la courbe (tracé N° 3).

Les anses intestinales se dilatent, le rein se contracte. Ces deux phénomènes, augmentation de la pulsation cardiaque et augmentation du volume, ne peuvent s'expliquer que par dilatation vasculaire et un afflux sanguin vers les muscles du membre.

b) *Technique « des trois manomètres ».*

Mais la méthode précédente est passible d'un reproche, celui de n'être que qualitative. Nous avons eu donc recours à une méthode qualitative, que constitue la technique de NOLF. On sait, que cette technique permet de déterminer, si les modifications vasculaires observées sous l'influence d'un poison ont un point de départ central ou périphérique.

Cette technique est généralement peu employée et bien à tort. Que l'on nous permette de la décrire ici avec quelques détails, afin que l'on puisse apprécier la valeur expérimentale de cette technique ingénieuse et élégante.

Les deux artères crurales sont liées à leur entrée d'un membre inférieur et leurs bouts périphériques mis en re-

lation avec un manomètre à mercure. Dans le bout central d'une des crurales, au-dessus de la ligature, est fixée une canule de Jolyet destinée à l'injection. On attend une heure pour permettre à la circulation collatérale de s'établir dans les deux membres postérieurs. On enregistre en même temps la pression carotidienne.

Les styles inscripteurs des 3 manomètres sont rigoureusement superposés. On sectionne les deux nerfs sciatiques cruraux et les vaguesympathiques (1).

Si l'injection du poison est faite dans la veine, on ne peut guère savoir s'il agit par mécanisme central ou périphérique. Mais si l'injection est poussée dans le bout central d'une artère crurale, le poison passant par les collatérales artérielles arrive à forte concentration dans le membre injecté seul et ensuite seulement — s'il n'est pas détruit dans le territoire vasculaire de la patte — par le cœur droit, la circulation pulmonaire, le cœur gauche et par le torrent artériel dans tout l'organisme. On comprend aisément que dans le cas d'une vasodilatation (ou vasoconstriction) périphérique, l'hypotension (ou l'hypertension) se manifestera dans la patte injectée avant de se traduire éventuellement dans la circulation générale. Par contre, l'hypotension surviendrait auparavant dans la circulation générale ou simultanément dans les 3 manomètres, si le poison agissait par un mécanisme autre que le mécanisme périphérique. Pour nous résumer : si la substance injectée dans le bout central de l'artère crurale, ne produit qu'une hypotension dans le membre injecté ou une hypotension très marquée par rapport à ce que l'on

(1) La technique de NOLF proprement dite, consiste à sectionner les nerfs d'une patte seulement, ce qui permet de conclure si le poison agit par l'intermédiaire du système nerveux ou sur les vaisseaux directement.

observe dans la carotide, on peut conclure à une action vasodilatatrice directe du poison sur la paroi vasculaire.

Exp. 2162. — Chien, 15 kgs, chloralosé. Techn. « des 3 manom. ».

5 h. Pression carotidienne : 16-17 cm. de mercure.

Pression fémorale périphérique droite : 9 cm. de mercure.

Pression fémorale périphérique gauche : 6 cm. de mercure.

Pression fémorale périphérique gauche : 6.

5 h. 20. Injection dans le bout central de la crurale droite 1/10 de mg. de venin de *V. aspis* p. k.

On constate une chute de 4 cm. de Hg. dans la crurale droite et de 5 cm. de mercure dans la crurale gauche.

La pression carotidienne baisse de 5-6 cm. de mercure.

Ces modifications de la pression se font presque simultanément dans les manomètres.

6 h. 30. Pression carotidienne : 12 cm. de mercure.

Pression fémorale périphérique gauche : 9 cm. de mercure.

Pression fémorale périphérique droite : 6 cm. de mercure.

Exp. 2164. — Chien chloralosé (technique des 3 manomètres comme précédemment) (tracé n° 13).

3 h. Section des vago-sympathiques, des cruraux et des sciatiques.

4 h. 45. Pression carotidienne : 14-17 cm. de mercure.

Pression périphérique gauche : 8 cm. de mercure.

Pression périphérique droite : 9 cm. de mercure.

4 h. 49. Injection dans la crurale droite de 1/10 mg. de venin p. kg. Chute de la pression dans les 3 manomètres.

Pression carotidienne : 9 cm. de mercure.

Pression périphérique fémorale gauche : 3 cm. de mercure.

Pression périphérique fémorale droite : 6 cm. Hg.

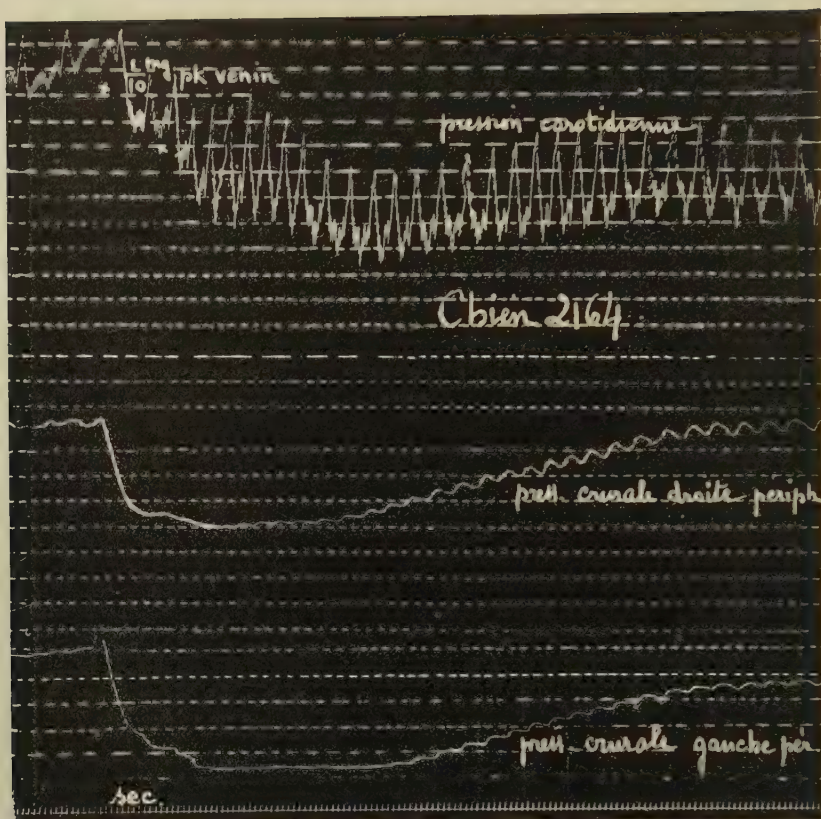
Les variations tensionnelles sont d'ailleurs parallèles.

5 h. 45. — Pression carotidienne : 14-16 cm. de mercure.

Pression fémorale périphérique gauche : 8 cm. de mercure.

Pression fémorale périphérique droite : 9 cm. de mercure.

Ces expériences démontrent que la vasodilatation périphérique est très importante (tracé n° 13), lors de l'injection du venin. Elle ne précède pas, il est vrai, la chute de



TRACÉ N° 13

Chien N° 2164, chloralosé. Expérience « des trois manomètres » de Nolf.

L'injection intraveineuse de 1/10 mg. par kg. de venin *V. Aspis* produit une chute marquée de la pression centrale et périphérique.

la pression, comme nous l'avons vu avec le venin de *Cobra*, mais elle s'installe en même temps que cette dernière, fait qui confirme l'observation pletsymographique périphérique du membre.

g) Rôle du cœur.

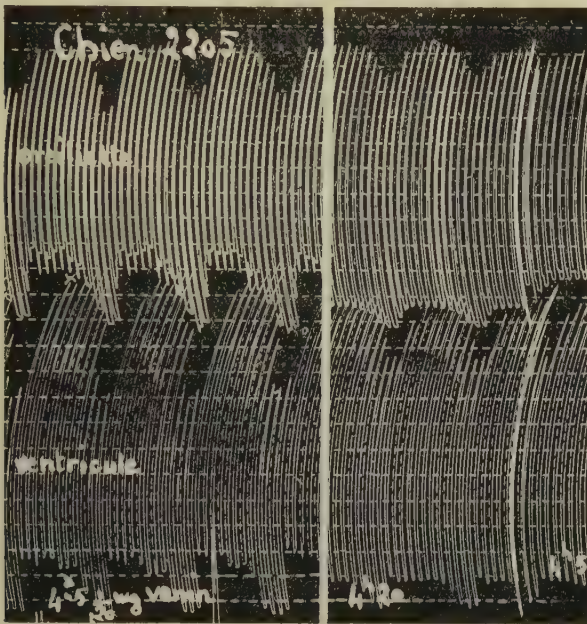
Certains auteurs ont mis l'hypotension sur le compte d'un affaiblissement de la contraction cardiaque.

Pour notre part, nous avons étudié l'action de faibles doses de venin sur les contractions des cavités cardiaques enregistrées *in situ*, sur le cœur de tortue perfusé et sur le cœur d'escargot isolé.

Action sur le cœur de chien in situ.

EXP. 2205. — Chien chloralosé, 10 kgs.

Enregistrement des mouvements des cavités cardiaques, *in situ*.



TRACÉ N° 14

Chien N° 2205, chloralosé. Cœur « in situ ».

L'injection intraveineuse de 1/20 mg. par kg. de venin de *Vipera aspis* ne produit aucune modification de l'amplitude des contractions, ni du rythme des cavités cardiaques.

L'animal a été soumis à une respiration artificielle de 200 cc. par kilo et par minute.

4 h. 3. Après que les mouvements de l'oreillette et du ven-

tricule ont été enregistrés normalement, on injecte dans la veine 1/20 mg. de venin de *Vipera aspis* par kg.

Dans les 45 minutes consécutives à l'injection, nous n'avons observé aucune modification de l'amplitude des contractions auriculaire ou ventriculaire, ni de trouble de leur rythme (tracé N° 14).

Force est donc de conclure que le venin de *Vipera aspis* — aux doses non immédiatement toxiques, tout au moins — n'altère en rien la force de la contraction cardiaque. L'hypotension observée avec ces doses n'est donc certainement pas due à un fléchissement aigu du myocarde, comme l'ont supposé certains auteurs.

Action sur le cœur perfusé de tortue.

Le cœur mis à nu fut perfusé à l'aide d'un dispositif comprenant deux vases de Mariotte, reliés entre eux et le cœur à l'aide d'une canule en T munie des robinets permettant de faire passer alternativement dans la préparation du liquide de Ringer pur ou du liquide de Ringer contenant des solutions de concentration croissantes de venin, afin de mettre en évidence l'action cardiaque de cette substance sur le cœur.

Exp. 3470. — Cœur de tortue perfusé.

5 h. Perfusion avec venin de *V. aspis* en $1/10^8$ sans effet.

5 h. 30. Perfusion avec venin de *V. aspis* en $1/10^7$ sans effet.

6 h. 15. Perfusion avec venin de *V. aspis* en $1/10^6$ léger ralentissement au début, mais reprend ensuite son rythme normal.

6 h. 30. Perfusion au venin de *V. aspis* $1/10^5$, ralentissement très marqué, extrasystoles et augmentation de l'amplitude.

6 h. 45. Perfusion avec venin de *V. aspis* $1/10^4$, ralentissement très marqué, extrasystoles en salves mais pas de modifications de l'amplitude.

Il résulte de cette expérience qu'à fortes concentrations seulement, le venin produit une action chronotrope négative, inotrope et bathmotrope positive.

Action sur le cœur isolé d'escargot.

Cet organe, dont J. BEYNE a fait le premier une étude physiologique, est rentré depuis quelques dizaines d'années dans la gamme des réactifs pharmacodynamiques.

H. CARDOT et ses élèves en ont fait une étude physiologique très approfondie, que CARDOT a résumée dans son lumineux et très documenté rapport à la VII^e Réunion de l'Assemblée des Physiologistes en 1933. De nombreuses études pharmacodynamiques ont été effectuées à l'aide de cet organe. J. GAUTRELET et nous-même avons mis en évidence, à l'aide de cet organe, la présence d'une cholinestérase très active susceptible de détruire très rapidement l'acétylcholine. Cet organe présente l'avantage d'être constitué par des fibres musculaires à l'exclusion de tout élément nerveux. La technique de son montage est très simple : à l'aide des fils fixés l'un dans le sillon auriculo-ventriculaire et l'autre à l'origine de l'aorte, on fixe le ventricule aux points d'attache du levier de J. GAUTRELET et on plonge le cœur dans un sérum de Ringer spécial, dont H. CARDOT a établi la formule.

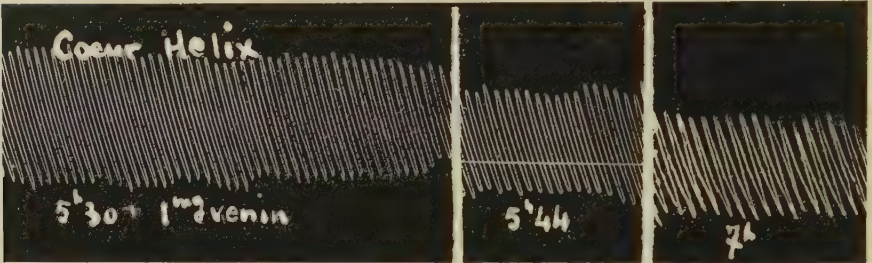
EXP. 3469. — Cœur isolé d'escargot.

5 h. 35. Le cœur ayant un rythme et amplitude normale, on ajoute à 100 cc. de sérum le contenant de 1 mg. de venin de *V. aspis* (conc. $1/10^5$), pas de modifications immédiates.

6 h. 15. Léger ralentissement.

6 h. 35. Cœur légèrement ralenti. Addition de 2 mg. (conc. $3/10^5$) de venin.

7 h. Pas de modifications (tracé N° 15).



TRACÉ N° 15

Cœur d'*Helix pomatia* isolé N° 3469.

L'addition de 1 mg. de venin de *Vipera Aspis* au 100 cc. de Ringer ne produit sensiblement pas de modifications des contractions du ventricule isolé de l'escargot.

Le venin de *V. aspis*, même à une concentration $3/10^5$, ne modifie que faiblement les contractions du cœur d'escargot isolé.

B) ACTION SUR LE SANG

a) Historique.

Venin et hémorragie. — On sait, que l'injection de venin sous la peau peut produire des hémorragies abondantes chez les vertébrés supérieurs. Ce fait fut remarqué déjà par FONTANA. L'hémorragie débute au point d'inoculation et s'étend ensuite aux organes éloignés, favorisée par l'incoagulabilité sanguine. Certains organes sont particulièrement atteints : ainsi l'intestin présente chez les animaux inoculés des plages ecchymotiques, qui sont des foyers d'apoplexie. Chez le pigeon le muscle pectoral, où l'on injecte le venin est également le siège d'une infiltration sanguine abondante. A quoi sont dues ces lésions ? WEIR-MITCHELL l'attribue à une globuline. Il a montré que le venin de *Crotale* (le plus riche en globuline) perd ses propriétés hémolytiques par chauffage à 80°, il a pu ensuite précipiter à l'aide de l'alcool le poison hémorragique. Mais c'est à FLEXNER et à NOGUCHI que l'on doit les recherches principales sur les hémorragines. Ils ont pu séparer du venin de *Crotale* à l'aide d'une émulsion de cerveau la *neurotoxine* de l'hémorragine. MORGENROTH a montré que les hémorragines sont très sensibles aux acides : l'acide chlorhydrique même à très faible dilution inactive rapidement le venin. Même, si l'acide chlorhydrique est injecté aussitôt après l'inoculation du venin il n'y a pas d'hémorragie. FLEXNER et NOGUCHI ont employé cette propriété dans l'immunisation des animaux et évitent ainsi la réaction locale très gênante. Ils consi-

dèrent ce phénomène comme exemple de formation de toxoïde de l'hémorragine au sens propre d'EHRLICH.

Lésions endothéliales. — FLEXNER et NOGUCHI ont montré avec le venin de *Crotalus adamanteus*, que le mésentère des cobayes inoculés présente des extravasats sanguins par diapédèse et solution de continuité des endothélia vasculaires. Parfois on assiste à une véritable dissolution de parois de petites veines et des capillaires. Ils considèrent l'hémorragine comme une véritable cytoly-sine vis-à-vis les endothélia des vaisseaux. Ces auteurs ont vainement essayé de fixer l'hémorragine par contact avec les cellules endothéliales de l'aorte et des organes richement vascularisés.

Venin et hémolyse. — FONTANA (1781) a signalé que les globules rouges ne sont pas modifiés par contact avec venin de *Vipera aspis*. DE LACERDA, un siècle plus tard, avait remarqué que le venin de *Lachesis* déforme et fragmente les globules rouges. WEIR-MITCHELL (1860) observe les mêmes phénomènes avec le venin de Cobra. Ces recherches établissent l'action érythrolytique et leucolytique des venins en général. En 1902, FLEXNER et NOGUCHI font une découverte fondamentale en montrant que certains venins, tels le venin de Cobra, perdent leur pouvoir érythrolytique lorsque les globules rouges ont été débarrassés par lavage soigné de toute trace de sérum, mais qu'ils l'acquièrent de nouveau lorsqu'on y ajoute une trace de sérum frais.

Les recherches de PRESTON KYES (1907), entreprises au laboratoire d'Ehrlich à la même époque que celles de CALMETTE à l'Institut Pasteur, devaient montrer par la suite que c'est la lécithine qui joue un rôle d'activateur de l'hémolyse. KYES appelle le complexe *venin-lécithine*.

CALMETTE a conclu de ses recherches qu'il existe dans

le sérum frais deux substances, une thermolabile anti-hémolytique et une thermostable complément activant les venins.

KYES a fait peu après une nouvelle découverte aussi importante, en montrant que la cholestérine est un puissant antagoniste du venin-lécithide.

En 1905, ABDERHALDEN et LE COUNT effectuent toute une série de recherches sur l'activité de diverses cholestérines et en concluent que le radical hydroxyle est indispensable à l'action antihémolytique de ces corps.

La même année, FLEXNER et NOGUCHI montrent que l'action empêchante de la cholestérine s'exerce non contre le venin, mais contre la lécithine.

Enfin DELEZENNE, FOURNEAU et LEDEBET, dans une série de recherches importantes, menées depuis 1912, sur les propriétés des substances hémolytiques libérées du sérum sanguin et du vitellus de l'œuf de poule par le venin de Cobra, dont ils déterminent la nature chimique et qu'ils appellent *lysocithine*, constatent que la cholestérine se combine molécule par molécule avec cet *anhydride de l'éther monopalmitylphosphoglycérique de la choline* pour donner un corps nouveau qui ne possède aucune propriété hémolytique.

Venin et coagulation du sang. — C'est un des points qui ont été le plus controversés dans la physiologie de l'envenimation. La cause en est, que les observateurs, s'appuyant sur des faits exacts, déduisaient de l'action *in vitro* des conclusions de ce qui se passait *in vivo*.

Rappelons brièvement qu'il y a des venins qui empêchent la coagulation du sang et d'autres, qui l'accélèrent.

Parmi les venins anticoagulants, certains (*Cobra*) agis-

sent *in vitro* et *in vivo*, d'autres (*Crotalus adamanteus*) n'agissent que *in vivo*.

Le venin des *Viperides* est un venin coagulant. Son action coagulante *in vivo* est connue depuis 1781, époque à laquelle FONTANA constata la thrombose chez le lapin ayant reçu du venin dans les veines. Ce fait a été confirmé par C. PHISALIX. Le venin de *Vipera aspis* est également coagulant *in vivo*.

Comment agissent les venins coagulants ? On sait, d'une part, que de très faibles doses de venin peuvent suffire à coaguler de grandes quantités de sang et que ce pouvoir persiste après la coagulation ; on sait, d'autre part, que cette action coagulante présente un optimum de température variant entre 35° et 38° et, que le pouvoir coagulant est sensible aux mêmes agents modificateurs que les ferments. La plupart des auteurs admettent donc, que leur action coagulante *in vitro* et *in vivo* est due à une thrombine, qui existerait préformée dans les venins coagulants *in vitro* (*Vipera aspis*, *Lachesis*, etc.) et serait au contraire absente dans les venins anticoagulants (*Naja tripudians*). D'autres faits, bien observés par MELLANBY avec le venin de *Notechis* montrent, que ce venin agit comme une kinase activant le sérozyme. HOUSSAY et SORDELLI, ARTHUS ont récemment confirmé ces faits.

b) Recherches personnelles.

Nos recherches ont porté sur les modifications de certaines propriétés physiques du sang, du nombre des hématies, des gaz du sang et de la glycémie sous l'influence d'une injection de venin. Nous avons pu ensuite montrer, que le sang d'un animal inoculé par le venin acquiert une propriété curieuse de paralyser certains muscles lisses, tel l'intestin isolé.

A) MODIFICATIONS DE CERTAINES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES
DU SANG

Tension superficielle.

Le venin de *Vipera aspis* est une substance tensio-négative. Elle mousse très facilement. Le Professeur CLERC et ses élèves STERNE et PARIS ont récemment montré l'action de substances tensio-actives sur la pression artérielle ; ils ont également préconisé une méthode de mesure de la tension superficielle : A défaut d'un appareil spécial, nous avons employé la méthode stalagmométrique simple, qui consiste à compter le nombre de gouttes que donne 1 cc. de sang frais, versé lentement à l'aide d'une pipette graduée avant et après injection de venin de Vipère.

Exp. 2207. — Chien chloralosé, 16 kgs.

4 h. T. S., 23 gouttes par centimètre cube de sang.

4 h. 15. 23 gouttes par centimètre cube de sang

4 h. 24. Injection intraveineuse de 1/20 mg. par kg de venin.

La pression s'abaisse.

4 h. 50. La pression atteint son niveau le plus bas.

4 h. 50. T. S., 21 gouttes.

5 h. 21 gouttes.

5 h. 30. 21 gouttes.

Nos résultats ne prétendent qu'au titre d'une indication sommaire ; notre méthode improvisée étant facilement critiquable. Elle nous a pourtant permis de constater que la t. s. du sang, sous l'influence d'une faible dose de venin de *Vipera aspis*, ne varie sensiblement pas.

Viscosité sanguine.

C'est encore un domaine où la technique physiologique laisse à désirer. En parcourant la littérature, on se rend

compte, que le physiologiste ne possède pas de technique ni d'appareils véritablement précis de mesure de la viscosité sanguine.

Nous avons employé l'appareil classique de Hess.

E. DUCLAUX, qui a vérifié les lois de Poiseuille, a démontré, que les lois de l'écoulement ne sont plus les mêmes pour les tubes capillaires, qui ne sont pas préalablement mouillés par le liquide ; dans ce cas, en effet, elles se compliquent de phénomènes d'adhérence, variables avec le liquide et la substance constituante du tube. C'est précisément le défaut de l'appareil de Hess. M. BÉNOU, qui a fait dernièrement des recherches sur la viscosité sanguine en relation avec la sédimentation globulaire, a adapté l'appareil de Baumé aux recherches hématologiques. Cette technique nous paraît constituer une heureuse modification. Son appareil n'étant pas encore courant, et nos recherches étant purement comparatives, les résultats que nous signalons gardent toute leur valeur relative.

Voici un protocole d'expérience à titre d'exemple :

EXP. 2207 *bis.* — Chien chloralosé, 16 kgs.

Les mesures ont été effectuées avec le sang artériel.

4 h. Viscosité sanguine au viscosimètre de Hess : 4,7.

4 h. 24. Inj. de 1/20 mg. par kg de venin.

4 h. 50. Viscosité 7,6.

5 h. Viscosité 11,2.

5 h. 30. Viscosité 7.

Le venin de *Vipera aspis* accroît d'une manière très intense, la viscosité sanguine. Cet état d'hyperviscosité sanguine atteint son maximum 30 minutes après l'injection du venin et se prolonge durant une heure environ.

Modifications globulaires.

Etant donné la splénocontraction d'une part et l'accrois-

sement de la viscosité sanguine d'autre part, on pouvait supposer une augmentation du nombre des globules rouges ; c'est ce qui a lieu en réalité. La numération globulaire à l'aide de la cellule de Thomas nous a montré un accroissement considérable du nombre de globules rouges dans le sang périphérique.

Exp. 2208. — Chien chloralosé, 16 kgs.

4 h. 6.300.000 globules rouges.

4 h. 24. Inj 1/20 mg. par kg de venin de *Vipera aspis*.

4 h. 50. 8.750.000 globules rouges.

5 h. 11.200.000 globules rouges.

5 h. 30. 8.200.000 globules rouges.

Il est donc incontestable, qu'au cours de l'hypotension produite par le venin de Vipère, il se produit en même temps qu'une augmentation de la viscosité sanguine une hyperglobulie considérable. Nous verrons un peu plus loin comment interpréter ce phénomène.

B) ETUDE DE L'ACTION DU VENIN SUR LES GAZ DU SANG ET LA GLYCÉMIE

KAUFMANN avait émis l'hypothèse que la réduction des échanges était due à la diminution de l'utilisation de l'oxygène à la périphérie. Nous avons donc cru intéressant de pratiquer chez le chien des dosages d'oxygène et de CO² dans le sang artériel et veineux, en même temps que le dosage de la réserve alcaline.

Nous avons employé pour ces dosages la méthode de Van Slyke.

Oxygène du sang :

Exp. 2216. — Chien, 9 kilos, chloralosé.

Une canule de Jolyet fixée dans l'artère fémorale servait à

prélever le sang artériel; le sang veineux était obtenu par ponction de la veine jugulaire. Le sang était prélevé sous huile de vaseline et rendu incoagulable par addition d'oxalate de potasse. Les dosages de gaz ont été effectués à l'aide de l'appareil de Van Slyke:

Heure	O ² artér.	O ² veineux
3 h. 45	21 cc. %	16,9 cc. %
4 h. 05	20,5 »	16 »
4 h. 30. Inj. intrav. de 1/20 mg. par kg. de venin.		
4 h. 35	18 cc. %	16 cc. %
4 h. 45	17 »	15 »
5 h. 30	19 »	16,7 »

Relativement à l'oxygène, il accuse, le plus souvent, une diminution sous l'influence de 1/20^e de milligr. de venin par kilo, par voie intraveineuse, dans l'heure qui suit l'injection. Cependant, la baisse de la teneur du sang en oxygène n'était pas aussi marquée dans toutes nos expériences.

Nous attirons l'attention sur une cause d'erreur probable dans le dosage de l'oxygène, et liée à l'hyperglobulie intense, consécutive à l'injection du venin. Il résulte, de nos expériences, qu'aux doses employées, le venin de *V. aspis* abaisse — mais d'une façon inconstante il est vrai — la teneur en oxygène du sang.

Glycémie.

Nous avons, pour être systématique, suivi la valeur de la glycémie au cours de l'envenimation expérimentale à l'aide de la méthode de Baudouin-Lewin. Comme il résulte des chiffres ci-contre, le venin ne produit aucun trouble de métabolisme des hydrates de carbone.

EXP. 2169. — Chien chloralosé, 8 kgs.

4 h. Glycémie 0,93 %.

- 4 h. 25. Inj. 1/10 mg. par kg. de venin de *Vipera aspis*.
 4 h. 23. Glycémie 0,90.
 4 h. 42. Glycémie 0,91.
 4 h. 55. Glycémie 0,90.
 5 h. 40. Glycémie 0,92.

Il résulte de cette expérience que le venin de *V. aspis* ne modifie pas la glycémie du chien.

Réserve alcaline.

Quant à la réserve alcaline, nous en avons déterminé la valeur après avoir prélevé le sang avec les précautions habituelles sous vaseline dans l'artère fémorale à l'aide de la méthode volumétrique de Van Slyke. Dans un certain nombre d'expériences, nous avons pratiqué parallèlement la mesure du pH sanguin, par la méthode électrométrique. Alors que la réserve, comme le montre l'expérience ci-dessous, accuse toujours une diminution, le pH tend à s'élever immédiatement après l'injection du venin, pour revenir peu après vers son niveau normal.

EXP. 2169. — Chien 8 kgs chloralosé.

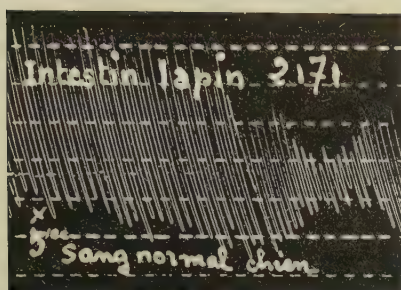
Heure	Réserve alcaline	pH
4 h.	66	7,43
4 h. 25. Inj. intrav. de 1/10 mg. par kg. de venin de <i>Vipera aspis</i> .		
4 h. 27	59-60	7,51
4 h. 33	56	7,47
4 h. 42	51	7,45
4 h. 55	50	7,45
5 h. 40	58	7,42

C) ACTION INHIBITRICE DU SANG DE L'ANIMAL ENVENIMÉ
SUR L'INTESTIN ISOLÉ

On sait, en effet que cet organe constitue un test biologique extrêmement sensible, susceptible non seulement de mettre en évidence la présence de certains poisons ajoutés au liquide dans lequel il plonge à des concentrations infinitésimales telles l'adrénaline à $1/10^{10}$ (GAUTRELET, HALPERN et E. CORTEGGIANI, ACHUTIN) ou l'acétylcholine (GUGGENHEIM), mais pouvant également nous fournir des renseignements sur les modifications humorales de l'organisme vivant. Ainsi J. GAUTRELET et son élève KALOMIRIS ont pu, à l'aide de cet organe, constituer un très beau test permettant de déterminer l'état de vagotonie ou de sympathicotonie de l'homme d'après l'effet contracturant ou relâchant du sérum sanguin frais de l'individu sur l'intestin isolé, en relation avec le réflexe oculocardiaque.

Nous avons cru intéressant de rechercher, si le sang n'acquiert pas, sous l'influence du venin, de propriétés particulières, susceptibles d'être mises en évidence sur l'intestin isolé, et notre curiosité fut largement satisfaite. (Exp. 2171-2183) :

Un fragment d'intestin grêle de lapin est isolé entre deux ligatures, fixé aux deux points d'attache du myographe intestinal de J. GAUTRELET et plongé dans un récipient contenant du Tyrode maintenu dans un bain-marie à 38° . Lorsque, une fois les contractions devenues régulières, on y ajoute (à titre de contrôle) 5 cc. de sang normal (tracé N° 16), frais, prélevé juste quelques secondes avant, dans l'artère fémorale et rendu incoagulable par addition de moranyl au taux de 1 %, dont nous avons fait une étude pharmacodynamique en 1932, et dont nous avons montré l'absence d'action à ce taux sur l'intestin isolé, on n'ob-

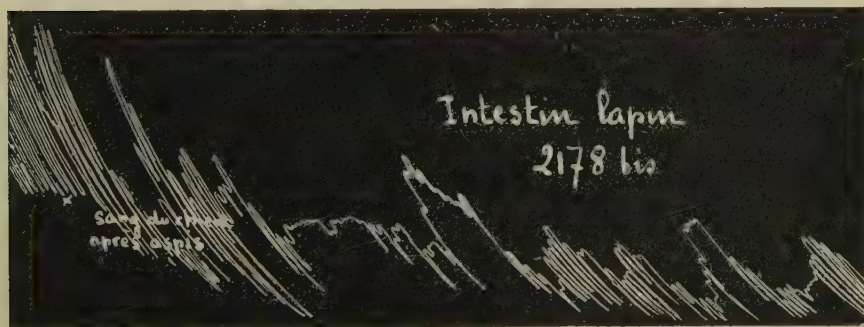


TRACÉ N° 16

Intestin isolé de Lapin N°

L'addition au liquide de Ringer de 5 cc. de sang frais d'un chien normal ne modifie sensiblement pas les contractions de l'intestin isolé de Lapin.

serve pas d'effet, sauf parfois une légère contracture de l'organe. Injectons maintenant au même chien 1/10 mg. p. kg de venin de *Vipera aspis*, prélevons le sang dans les conditions identiques et ajoutons-le au même fragment de l'intestin ; on aperçoit immédiatement la diminution de l'amplitude des contractions (tracé N° 18), aboutissant rapidement à leur disparition. Le tonus se relâche (tracé

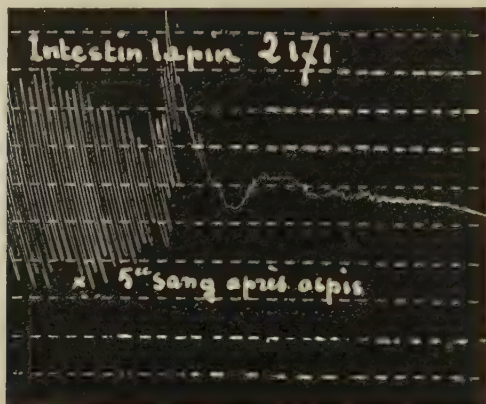


TRACÉ N° 17

Intestin isolé du Lapin N° 2178 bis.

L'addition au Ringer de 5 cc. de sang frais d'un chien ayant reçu une injection intraveineuse de venin de *Vipera Aspis*, produit un relâchement très marqué du tonus avec diminution des contractions pendulaires de l'intestin.

N° 17) en même temps mais à degré variable. Si l'on lave le fragment de l'intestin, les contractions réapparaissent régulières et comme avant l'essai. Le sang normal ajouté

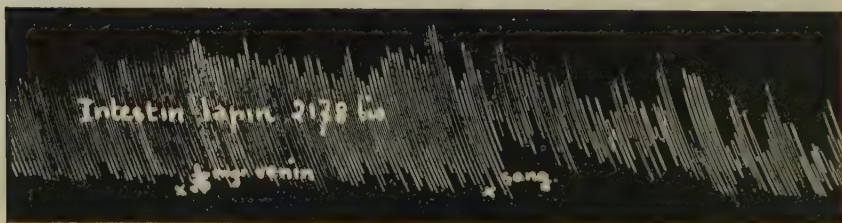


TRACÉ N° 18

Intestin isolé du Lapin N° 2171.

L'addition au liquide de Ringer de 5 cc. de sang frais d'un chien ayant reçu une injection intraveineuse de venin de *Vipera Aspis*, produit un arrêt immédiat des contractions de l'intestin isolé.

de nouveau au tyrode contenant l'organe ne modifie pas les contractions. Chose plus curieuse, le mélange *in vitro* de sang et de venin n'a aucune action sur l'intestin (tracé N° 19). On sait d'autre part, comme nous le signalons



TRACÉ N° 19

Intestin isolé du Lapin N° 2178 bis.

L'addition au Ringer du venin de *Vipera Aspis* puis de 5 cc. de sang frais de chien ne modifie sensiblement les contractions de l'intestin.

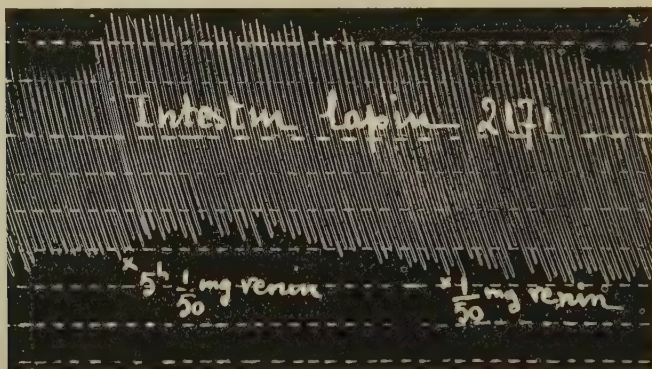
plus loin, qu'il n'a pas d'action bien nette sur l'intestin isolé. Pour que le sang acquiert ces propriétés particulières, il faut que le venin ait traversé l'organisme animal. On ne peut pas invoquer une décharge d'adrénaline pour les raisons que nous avons exposées plus haut. D'ailleurs le même sang s'est montré dépourvu de toute action sur un fragment de rate isolé.

C) ACTION SUR LES ORGANES ISOLES

Action sur l'intestin isolé de lapin.

Après saignée de l'animal, un fragment du jéjunum est prélevé et attaché au myographe de J. Gautrelet.

Le venin additionné à la dose de 1/50 à 1/20 mg. pour 50 cc. de Tyrode (Exp. 2179), ne produit pas d'action manifeste sur l'intestin. Dans certaines expériences (2195) nous avons observé pourtant, avec de fortes doses (1/50 mg.) une tendance à l'hypertonie après un abaissement passager.



TRACÉ N° 20

Intestin isolé du Lapin N° 2171.

L'addition au liquide de Ringer du venin de *Vipera Aspis* ne modifie pas les contractions de l'intestin isolé.

Action sur l'utérus de cobaye.

Sur l'utérus de cobaye vierge, le venin de *V. aspis*, à la dose de 1/10 mg. n'exerce aucun effet stimulant, contrairement à ce que nous avons observé avec le venin de Cobra.

Action sur les bronches perfusées de cobaye.

Nous avons adopté la technique de SOLLMANN et CËTTINGEN. Cette technique consiste à étudier le jeu du tonus de l'ensemble des bronches, sous l'influence des poisons. Le cobaye étant décapité, on prélève rapidement les poumons avec la trachée. Une canule est fixée dans la trachée. On perfore le parenchyme à l'aide de quelques trous d'épingles ; on débarrasse la trachée, les bronches et les alvéoles autant que possible de l'air en les plongeant dans le Ringer tiède et on adapte à un flacon perfuseur contenant du Ringer, le tout plongé dans un bain marie à 40°. Le liquide perfusant arrive dans la trachée, dans les bronches, traverse les bronchioles et s'échappe par les trous pratiqués dans le parenchyme. On enregistre le nombre de gouttes.

Une fois l'équilibre établi, on injecte dans un caoutchouc de relais le venin de *Vipera aspis*. Voici un protocole d'expérience :

Heure	Débit en gouttes
5 h. 55	62
5 h. 57	67
6 h.	62
6 h. 03. Inj. dans le caoutchouc de 1/2 mg. de venin de <i>Vipera aspis</i> .	
6 h. 05	75
6 h. 07	72
6 h. 09	64
6 h. 12	50
6 h. 18	36
6 h. 25	35
6 h. 26. Inj. 2/100 mg. d'adénaline.	
6 h. 28	56

Nous avons cru intéressant de comparer l'action du venin de Vipère avec celle du venin de Cobra :

Heure	Débit en gouttes	
4 h. 45	80	
4 h. 47	80	
4 h. 48	82	
4 h. 50. Inj. dans le caoutchouc de relais de 1/2 mg. de venin de Cobra.		
4 h. 51	30	
4 h. 52	18	
4 h. 53	11	
4 h. 54	8	
4 h. 58	3	spasme violent
5 h. 01	0	
5 h. 06	0	
5 h. 07. Inj. 2/100 mg. d'adrénaline.		
5 h. 08	0	
5 h. 10	12	
5 h. 28	28	

Ces substances agissent-elles en tant que substance provoquant un choc ?

Depuis que J.-P. LANGLOIS a signalé les liens qui unissent les manifestations asthmatiques et l'anaphylaxie, de nombreux auteurs ont souligné l'importance du bronchospasme au cours du choc anaphylactique. H. WARNANT a montré, à l'aide de la même technique, que les poumons d'un cobaye sensibilisé à l'ovalbumine réagissent par un broncho-spasme marqué lors de l'addition de l'antigène au liquide de perfusion. Notons enfin la méthode originale et élégante de J. GAUTRELET préconisée pour l'étude des rapports du tonus neuro-vasculaire et du choc et qui consiste à injecter à quinze minutes d'intervalle deux colorants, la thionine et la nigrosine, dont chacun injecté seul ne produit aucun trouble, mais qui, injectés successivement, produisent chez le chien un abaissement de la pression artérielle par choc, nous a permis également de constater un bronchospasme lors de leur injection successivement dans les voies aériennes du poumon isolé.

D) ACTION SUR L'EXCITABILITE NEURO-MUSCULAIRE

a) Historique.

Les recherches de tous les auteurs qui se sont occupés du venin des serpents ont établi, que, parmi les diverses substances toxiques, il en est une qui attaque spécialement le tissu nerveux. D'après WEIR-MITCHELL et REICHERT, MARTIN, ces *neurotoxines* appartiennent à la catégorie des albumoses. C. PHISALIX a montré, que le venin de *Vipera aspis* contient une neurotoxine très active, qu'il appelle *echidno-toxine*.

Rappelons brièvement que les agents physiques (chaleur, courants de haute fréquence, radium) et chimiques (chlore, brome, iode, permanganate de potasse, les hypochlorites) détruisent la neurotoxine.

Faisons remarquer qu'il n'est pas aisé de séparer les hémorragines des neurotoxines. FAUST, en traitant le venin de *Cobra* par l'acide métaphosphorique, a obtenu une substance — l'*ophiotoxine* — qui, injectée aux animaux, produit des symptômes de paralysie centrale et périphérique.

Les neurotoxines de divers venins sont d'ailleurs différentes (ARTHUS, HOUSSAY).

C. PHISALIX, CLAUDE et CHARRIN (1898) observèrent chez le lapin, ayant reçu du venin de *Vipera aspis* des lésions du système nerveux qui, histologiquement, rappellent les

lésions de poliomyélite associée à une polynévrite : elles se traduisent au niveau de cellules médullaires par une chromatolyse des corpuscules de Nissl et leur vacuolisation et au niveau des troncs périphériques par une segmentation de la myéline et une tuméfaction par places des cylindraxes.

b) Recherches personnelles.

Lorsqu'on injecte la dose de 1 à 2 mg. de venin dans les sacs lymphatiques, on observe dans l'heure qui suit l'injection la symptomatologie suivante : l'animal devient immobile, les mouvements respiratoires se ralentissent. Ses réponses aux excitations extérieures deviennent de plus en plus paresseuses. Puis il s'affaisse. Une paralysie flasque l'envahit progressivement. L'animal devient insensible, c'est-à-dire ne répond plus aux excitations ; il est étendu, ses muscles ayant perdu tout tonus. Il semble être mort, mais lorsqu'on ouvre le thorax, on s'aperçoit que son cœur bat normalement. Mais 2 à 3 heures après, le cœur se ralentit et finit également par s'arrêter. Ce syndrome de paralysie flasque nous a incité à rechercher les modifications éventuelles de l'excitabilité neuro-musculaire. D'autant plus que nous avons mis en évidence avec le venin de Cobra un mécanisme très curieux de curarisation par allongement de la chronaxie du nerf. Signalons, cependant, que C. PHISALIX avait déjà remarqué qu'après l'injection du venin de *V. aspis*, même à la dose de 3 mg., l'excitation du nerf est encore efficace. Il nous a semblé que la méthode chronaximétrique introduite en physiologie par L. LAPICQUE, par sa précision de mesure, pouvait nous fournir quelques renseignements sur le mécanisme intime de ces troubles.

Nous avons étudié l'effet de doses faibles (1/50 mg.) de doses fortes 1/10 mg. et l'influence de la voie d'injection (voie lymphatique ou veineuse).

Exp. 3126. — *Grenouille 35 gr.*

(Voie veineuse).

3 h. 40. Prép. du sciat. gast. dr.

Nerf	Rh. 0,70 volt
	ch. 0,05 mf.
Muscle.	Rh. 0,18 v.
	ch. 0,07 mf.

4 h. 15. Inj. dans la v. abd. 1/50 mg. de venin.

L'animal ne manifeste pas dans les heures, qui suivent de troubles importants, la motilité est conservée.

6 h. 25. Prép. du sciat. gast. gauche.

Nerf	Rh. 0,50 v.
	ch. 0,05 mf.
Muscle	Rh. 0,15 v.
	ch. 0,08 mf.

Les faibles doses de venin injectées même par voie veineuse ne modifient en rien les paramètres de l'excitabilité neuro-musculaire.

Effet de fortes doses.

Exp. 3128. — *Grenouille 45 gr.*

3 h. Prép. sciat. gast.

3 h. 30. Nerf	Rh. 0,52 v.
	ch. 0,04 mf.
Muscle	Rh. 0,42 v.
	ch. 0,03 mf.

4 h. 45. Inj. dans la veine de 1/10 mg. de venin de *V. aspis*.

4 h. 30. Ralentissement des mouvements respiratoires. L'animal devient immobile; mis sur le dos il se retourne difficilement.

4 h. 50. Elle devient flasque.

5 h. Disparition des réflexes.

5 h. 45. Nerf	Rh. 0,67 v.
	ch. 0,03 mf.
Muscle	Rh. 0,66 v.
	ch. 0,03 mf.

Exp. 3159. — Grenouille 50 gr.

3 h. 45. Nerf	Rh. 0,40 v.
	ch. 0,03 mf.
Muscle	Rh. 0,20 v.
	ch. 0,04 mf.

4 h. 20. Inj. dans les sacs lymphatiques de 1/2 mg. de venin de *V. aspis*.

4 h. 45. Disparition des réflexes.

6 h. 35. Nerf	Rh. 1,3 v.
	ch. 0,05 mf.
Muscle	Rh. 0,35 v.
	ch. 0,09 mf.

6 h. 45. Nerf	Rh. 0,5 v.
	ch. 0,05 mf.
Muscle	Rh. 0,30 v.
	ch. 0,09 mf.

Il résulte nettement de ces expériences que le venin de *V. aspis* ne modifie pas l'excitabilité neuro-musculaire. Si, avec de fortes doses nous avons observé parfois un décalage des paramètres de l'excitabilité, le plus souvent aux dépens du muscle, c'est que dans ces conditions nous avons obtenu un arrêt du cœur ; l'arrêt de la circulation explique probablement les modifications de l'excitabilité. Sur ce point d'ailleurs, nos résultats concordent avec les observations des auteurs.

E) DISCUSSION DES RESULTATS

L'hypotension est certes le symptôme le plus frappant dans le tableau de l'envenimation expérimentale par le venin de *Vipera aspis*. Elle est plus marquée chez le chien que chez le lapin. Elle n'est pas sous la dépendance du système sympathique : la vagotomie double, l'atropine, les sympathicolytiques ne la modifient guère. L'hypotension n'est pas déclenchée par un réflexe partant des zones vaso-sensibles, puisque l'énervation bilatérale des sinus carotidiens, jointe à une vagotomie double, ne l'empêchent pas de se produire. Nous ne croyons pas qu'il faille la mettre sur le compte d'une action du venin sur les centres encéphalo-bulbaires, comme l'ont soutenu WEIR-MITCHELL et REICHERT. J. MARTIN a déjà prouvé que l'injection dans la carotide du venin de *Pseudechis porphy.* produit une action moindre que si l'on pratique l'injection dans la veine. Le problème nous paraît être tranché par nos expériences de circulation céphalique croisée, cette technique permettant une irrigation presque exclusive des centres : or, dans ces conditions, nous n'avons jamais observé le moindre trouble circulatoire chez le chien receveur B, dont les centres seuls étaient irrigués par le sang d'un chien donneur A, auquel on injecte le venin. On a incriminé l'affaiblissement du myocarde, mais la chute de la tension est bien trop brusque pour que le mécanisme d'insuffisance myocardique puisse être invoqué. Nous n'avons, d'ailleurs, observé de troubles sur le cœur du chien enregistré *in situ*, sur le cœur d'escargot, sur le cœur de tortue perfusé, qu'avec des doses très élevées, et qu'a-

près une longue période d'intoxication. La brutalité du phénomène suggère spontanément l'idée de l'intervention d'un mécanisme vasomoteur. Nous avons exploré successivement le comportement de divers viscères ainsi que les modifications du système vasculaire périphérique. La rate, avons-nous vu, est très sensible au venin qui produit déjà à très faibles doses, souvent inopérantes sur la pression, une splénocontraction très marquée. Cette splénocontraction est indépendante de toute variation circulatoire générale. Elle ne relève pas de l'excitation du système nerveux végétatif, puisqu'elle a lieu même si la rate est « greffée au cou » de l'animal. Elle n'est pas due, avons-nous montré, à une décharge d'adrénaline. Mais il est étonnant de constater que le venin ne produit qu'un effet minime sur un fragment de rate isolé, *in vitro*. Ce fait peut s'expliquer, croyons-nous, de la manière suivante : le venin agit principalement sur l'endothélium vasculaire, et vide la rate de son contenu sanguin comme on exprime une éponge, mais il n'agit probablement sur la trame conjonctivo-musculaire contractile, alors que l'adrénaline agit sur les deux éléments.

Le rein répond, le plus souvent, par une constriction. Cette diminution du volume rénal est certes en partie due à l'hypotension, mais elle nous semble beaucoup trop importante pour s'expliquer uniquement par les perturbations de la circulation générale ; nous croyons, qu'il y a là un phénomène vasoconstricteur actif. Après la constriction initiale, le volume du rein tend à revenir à la normale et même à la dépasser.

L'intestin réagit après une brève phase de diminution de volume par une dilatation considérable et prolongée. Etant donné l'importance de la circulation splanchnique, cette vasodilatation pourrait déjà, à elle seule, expliquer

la chute de la tension artérielle. (Nous ignorons encore, malheureusement, comment se comporte la petite circulation et le foie). Mais la circulation périphérique proprement dite, également importante chez le chien, elle aussi réagit vis-à-vis le venin par une vasodilatation. La méthode « des trois manomètres » de NOLF nous a permis de mettre en évidence une chute de la pression périphérique très marquée lors de l'injection du venin. Mais de ces deux mécanismes, c'est le système splanchnique qui réagit le premier, la périphérie n'intervient que secondairement.

Si l'on compare les modifications vasculaires produites chez le chien par l'injection du venin avec celles enregistrées lors d'une injection d'histamine, on voit que les effets sont analogues sinon identiques : les deux substances produisent une hypotension brutale, avec vasoconstriction rénale et vasodilatation splanchnique et périphérique. Cette identité des symptômes ne relève-t-elle pas d'un mécanisme d'action identique ? Nous sommes enclins à le supposer. DALE et LAIDLAW ont montré que l'histamine produit une dilatation des capillaires splanchniques en même temps qu'une constriction des artéioles, et que de ces deux effets c'est le premier qui l'emporte, chez le chien tout au moins. Cette dilatation des capillaires s'accompagne également d'une augmentation de leur *perméabilité*, amenant une transsudation du sérum, dont la conséquence est une augmentation de la *viscosité sanguine* et une hyperglobulie relative. Tous ces phénomènes s'observent avec le venin de *Vipera aspis*.

Nous venons d'insister sur la vasodilatation splanchnique et périphérique ; l'observation directe de l'intestin *de visu* montre déjà d'ailleurs une coloration rouge « vineuse » lors de l'injection du venin. KAUFMANN — remarquons-le — a déjà signalé le fait. Quelques recherches sur

les modifications des capillaires de la patte de grenouille nous ont révélé une dilatation de ceux-ci lors de l'instillation du venin sur la membrane interdigitale.

L'étude hématologique confirme notre hypothèse : l'augmentation considérable de la viscosité sanguine, et l'hyperglobulie sont vraisemblablement la conséquence de l'augmentation de la perméabilité des endothélia vasculaires. Rappelons, en passant, que nous avons d'ailleurs mis en évidence un tel mécanisme d'action pour le venin de Cobra.

Parmi les autres propriétés du venin de *Vipera aspis*, nous avons signalé son action particulière sur le sang, auquel il confère la propriété d'arrêter les contractions pendulaires spontanées de l'intestin isolé du lapin. Il y a un fait certain : pour que le sang acquière cette propriété, il est nécessaire, que le venin soit injecté dans l'organisme animal. La mise en contact du venin et du sang *in vitro* ne lui confère pas cette particularité. Quant au mécanisme de ce phénomène, nous avouons l'ignorer complètement.

Soulignons enfin, que la différence dans la teneur en oxygène du sang artériel et veineux, subit une diminution sous l'influence d'une injection de venin de Vipère, ce qui indique une diminution de l'utilisation de l'oxygène à la périphérie.

**F) ETUDE DE L'ACTION DU VENIN
DE « VIPERA ASPIS » SUR LA TEMPERATURE
ET LES ECHANGES RESPIRATOIRES**

Recherches personnelles.

Tout physiologiste, qui aborde l'étude des échanges et de la température chez l'animal se heurte à de nombreuses difficultés. C'est d'abord le choix de l'animal : certains auteurs emploient le chien, d'autres donnent leur préférence au lapin ou au cobaye ; certains auteurs recommandent le pigeon. Quant à nous, nous avons fait nos recherches sur le cobaye surtout, mais également sur le pigeon.

La seconde difficulté c'est le choix de la méthode. On possède bien en pharmacodynamie des méthodes quantitatives pour l'étude des anesthésiques permettant d'exprimer en unités relatives la valeur de tel anesthésique. On rapproche des anesthésiques les antipyrétiques dont TIFFENEAU a pu dire « qu'ils sont des substances agissant électivement sur les centres nerveux et exercent sur ceux-ci une action sédatrice, qui se manifeste surtout sur les cellules de la perception de la douleur et sur les centres thermorégulateurs ». Mais les méthodes divergent quand il s'agit de l'étude des échanges. Bien entendu, elle dépend en partie de la taille de l'animal. Nous avons adopté pour nos recherches la méthode en atmosphère confinée.

C. PHISALIX a attiré l'attention dès 1902 sur l'action hypothermisante considérable produite sur le cobaye surtout et le chien, par l'injection intrapéritonéale de doses toxiques de *Vipera aspis*. La température peut atteindre au moment de la mort jusqu'à 22°. Il nous a semblé intéres-

sant de préciser l'action sur la température et les échanges de doses non mortelles et de déterminer les modifications de la température et des échanges, lorsqu'était administrée une substance hyperthermisante telle que le α -dinitrophénol.

a) *Action du venin sur la température du cobaye.*

Nous avons constaté que la dose d'un demi-milligr. par kilo d'animal, introduite soit par voie intrapéritonéale, soit par voie sous-cutanée, n'est pas mortelle, au moins dans les 3-4 jours qui suivent l'injection. A cette dose, le venin est susceptible d'abaisser, dans les 2 à 3 heures, la température de l'animal de 2 à 3°, et cela progressivement, pour remonter ensuite très lentement, et atteindre un niveau normal au bout de 24 heures dans la plupart des cas. Si cette dose a été suffisante pour le venin provenant de l'Institut Pasteur (du Jura), nous avons été obligés d'injecter par les mêmes voies, une dose triple pour obtenir les mêmes effets, avec le venin provenant du Massif Central ; cette dose d'ailleurs était non mortelle dans les trois ou quatre jours suivant l'injection ; dans ces conditions, nous observions également une hypothermie de 2° en moyenne dans les 2 à 3 h. suivant l'injection.

Les résultats obtenus dans nos multiples expériences sont reportés sur le tableau 1 et le tracé 22.

TABLEAU N° 1

ACTION DU VENIN de VIPERA ASPIS sur la TEMPERATURE DU COBAYE.

Nos des expériences	T° initiale	Dose en mgr. p. k.	Température après l'injection				Remarques
			1 h.	2 h.	3 h.	24 h.	
3171	37°6	0,05	37°	37°6	37°6		Venin du Jura.
3171 bis	37,5	0,2	36,1	35,9	36,3		»
3191 bis	37	0,25	36,7	36,2	37		»
3191 ter	37	0,35	36,9	35,6	36,8		»
3177	39,2	0,5	38,3	37,8			»
3190	38,2	0,5	36,8	36,9		39,9	»
3192	39,1	0,5	37,8	36,9	36,6		»
3192 bis	38,4	0,5	37,8	36,9	36,8	38°4	»
3193	39,2	0,5	37,8	36,7	36,5		»
3202	37,9	0,5	36,9		35,8	38,7	»
3202 bis	39,3	0,5	38,3		37,8	38,8	»
3227	38,7	1		36	34,2	mort	»
3228	38,7	1	36,5	36,5	Mort en 3 j. après l'injection avec 30°5.		Venin du Jura.
3228 bis	38,8	1	37,8	37,1			
3228 ter	38,6	1	37	37		38,6	»
3229 ter	37,9	1		36,2		mort	»
3229 bis	38°	1		32		mort	»
3230	38°	1		34		mort	»
3232	39,4	1	37	35,5	35,5	35,5 mort	»
3237	38°	2	35	35,4	mort		»
3237 bis	38°	3	36	35,1	mort		»
3237 ter	38°3	3	36,5	35,6	36,1	mort	»
3490	37,6	0,5	37,6	37,7	37,5	37,5	Ven. du Massif Centr.
3490 bis	37	0,5	36,9	36,2	36	37,3	»
3491	37,7	1	36	35,5	36,3	37,5	»
3491 bis	37,3	1	37	36,5	36,5	37,3	»
3492	38,4	1		36	35,8	37,7	»
3495	38,5	1,5	37,1		36,5	36,3	»
3496	38,5	1,5	37,2	37,2	37	38,3	»
3493	38	2	36	34,7		mort	»
3494	38,9	2	37,5	36,9	37	38,7	Mort 3 j. après avec 32°.

Il résulte des données précédentes, que le venin de *V. aspis* à des doses non mortelles produit chez le cobaye, dans les heures qui suivent l'injection, un abaissement de température de 2 à 3°.

b) *Action du venin sur les échanges respiratoires du cobaye.*

Nous avons utilisé, pour l'étude des échanges, la méthode en atmosphère confinée. L'animal est enfermé dans une chambre étanche, de 44 litres, munie de robinets permettant de brasser l'air et de prélever les échantillons de gaz à analyser. Un ballon de caoutchouc souple sert à maintenir la pression constante à l'intérieur de la chambre, pression vérifiée par un manomètre. Le thermomètre indique la température intérieure de la chambre.

Une fenêtre permet d'observer le comportement de l'animal qui reste généralement calme et immobile.

L'animal n'est maintenu dans la chambre qu'une demi-heure à 1 heure. Le taux du CO² ne dépassait jamais après ce temps 1 à 1 1/2 % ; on sait que, dans ces conditions, les échanges de l'animal ne sont pas troublés.

Nous avons toujours procédé à une étude des échanges de l'animal dans les conditions normales, à deux ou trois reprises dont une, le jour même de l'injection. Les écarts observés ne dépassaient pas les limites d'erreur de l'appareillage.

Cobaye 3498. — Poids 490 gr. Température rectale : 38°.

3 h. 2. L'animal est enfermé dans la chambre.

3 h. 35, Prise de gaz, analyse.	CO ² = 0,65 %	CO ² dégagé p. h.=1,2
	O ² =20,10 %	O ² absorbé p. h.=1,28
4 h. 15. Prise de gaz, analyse.	CO ² = 1,5 %	CO ² dégagé p. h.=1,25
	O ² =19,25 %	O ² absorbé p. h.=1,28

5 h.	Prise de gaz, analyse.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{CO}^2 = 2,2 \text{ \%} \\ \text{O}^2 = 18,55 \text{ \%} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{CO}^2 \text{ dégagé p. h.} = 1,1 \\ \text{O}^2 \text{ absorbé p. h.} = 1,15 \end{array} \right.$
5 h. 45.	Prise de gaz, analyse.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{CO}^2 = 3,15 \text{ \%} \\ \text{O}^2 = 16,65 \text{ \%} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{CO}^2 \text{ dégagé p. h.} = 1,15 \\ \text{O}^2 \text{ absorbé p. h.} = 1,15 \end{array} \right.$
Analyse de l'air du laboratoire.		$\left\{ \begin{array}{l} \text{CO}^2 = 0,05 \\ \text{O}^2 = 20,8 \end{array} \right.$	

Nous avons constaté, comme le prouve le protocole de l'expérience 3498, que dans ces conditions la quantité d'acide carbonique dégagé et d'oxygène consommé était directement proportionnelle au temps.

Une précaution s'impose. Le dosage du gaz carbonique doit être effectué indépendamment de celui de l'oxygène. Car si l'animal ne dispose d'aucune réserve d'oxygène, dont les variations traduisent directement la valeur des combustions internes, il n'en est pas de même quant au CO^2 , l'organisme disposant d'une réserve de CO^2 facilement mobilisable. Au cours de nos expériences, nous avons remarqué en effet que les variations de CO^2 ne suivent pas entièrement celles d'oxygène. Signalons que SIVADJIAN, au cours de ses recherches, a remarqué le même fait.

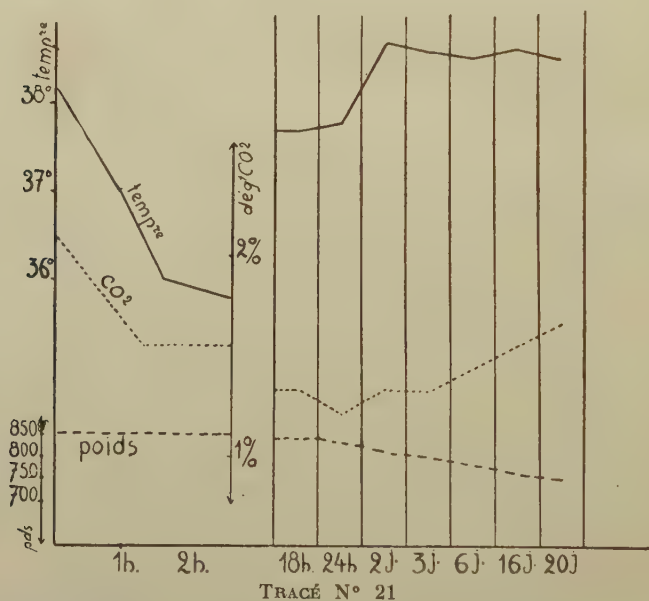
Il résulte de nos expériences que :

sous l'influence d'une injection d'un demi à 1 milligramme de venin du Jura (ou de 1 milligr. 1/2 de venin du Massif Central), nous avons constaté dans les 2 ou 3 heures un abaissement du taux de CO^2 de 30 à 35 %, une diminution de consommation de O^2 de 30 à 35 % également ;

dans les 2 à 3 jours suivants, le dégagement de CO^2 et l'absorption d'oxygène restent encore 30 à 35 % au-dessous de la normale ;

les échanges se maintiennent encore au-dessous de la normale, même pendant une quinzaine de jours après l'injection.

Si la réduction des échanges dans les heures qui suivent l'injection est parallèle à l'abaissement de la température, on ne peut pas invoquer les mêmes explications pour les jours suivants ; en effet, alors que la température remonte à la normale 24 h. au plus après l'injection, les échanges restent encore abaissés. Il est à remarquer qu'à partir du troisième ou du quatrième jour, on note un abaissement de poids de l'animal qui atteint au quinzième jour 15 à 20 %. On pourrait peut-être invoquer cet abaissement du poids pour expliquer, à partir du quatrième jour, le maintien des échanges à un taux inférieur. (Tracé N° 21).



Cobaye N° 860.

L'injection intrapéritonéale de 1 mg. par kg. de venin de *Vipera Aspis* produit dans les heures qui suivent l'injection un abaissement parallèle de la température et des échanges respiratoires. Dans les jours qui suivent l'injection, la température revient à la normale, alors que les échanges respiratoires se maintiennent encore longtemps à un niveau inférieur à la normale. Le poids accuse une baisse.

EXP. 3492. — *Cobaye* 860 gr. Températ. extérieure: 18°5.
Température rectale: 38°4.

Le 14 octobre 1935.

Analyse de l'air du laboratoire: Co^2 0,045 %
 O^2 20,75 %

17 h. 03. L'animal est enfermé dans la chambre.

17 h. 47. Prise d'un échantillon de l'air de la chambre.

Analyse: Co^2 2,2 % p. h.
 O^2 2,3 % p. h.

On aère la chambre.

18 h. 04. L'animal est enfermé dans la chambre.

19 h. 04. Prise d'un échantillon de l'air de la chambre.

Analyse: Co^2 2,15 % p. h.
 O^2 2,35 % p. h.

Le 15 octobre.

Température rectale: 38°4.

15 h. 50. Inj. intrapéritonéale de 1 mg. par kg. de venin
de *Vipera Aspis* (du Jura).

16 h. 23. L'animal est enfermé dans la chambre.

17 h. 01. Prise de gaz. Analyse: Co^2 1,4 % p. h.
 O^2 1,55 % p. h.

Température rectale: 37°.

On aère la chambre.

17 h. 17. L'animal est renfermé dans la chambre.

18 h. 03. Prise de gaz. Analyse: Co^2 1,6 % p. h.
 O^2 1,7 % p. h.

Température rectal: 36°.

On aère la chambre.

18 h. 30. L'animal est renfermé dans la chambre.

19 h. 12. Prise de gaz. Analyse: Co^2 1,6 % p. h.
 O^2 1,7 % p. h.

Température rectale: 35°8.

Le 16 octobre:

10 h. 18. L'animal est enfermé dans la chambre.

10 h. 55. Prise de gaz. Analyse: Co^2 1,4 % p. h.
 O^2 1,45 % p. h.

Température rectale: 37°7.

16 h. 28. L'animal est renfermé dans la chambre.

17 h. 28. Prise de gaz. Analyse : Co^2 1,3 % p. n.
 O^2 1,45 % p. h.

Le 17 octobre 1935 :

Poids : 810 gr.

Analyse des gaz respiratoires : Co^2 1,38 % p. h.
 O^2 1,4 % p. h.

Température rectale : $38^{\circ}8$.

Le 18 octobre 1935 :

18 h. 43. Analyse des gaz respiratoires : Co^2 1,35 % p. h.
 O^2 1,45 % p. h.

Température rectale : $38^{\circ}7$.

Le 21 octobre 1935 :

Analyse des gaz respiratoires : Co^2 1,4 % p. h.
 O^2 1,5 % p. h.

Température rectale : $38^{\circ}7$.

Le 4 novembre 1935 :

Poids : 760 gr.

Analyse des gaz respiratoires : Co^2 1,9 % p. h.
 O^2 2 % p. h.

Température rectale : $38^{\circ}8$.

Nous avons effectué de multiples expériences, relatives à l'action du venin de *V. aspis* sur les échanges ; nous les résumons dans le tableau ci-après (tableau n° 2).

Il résulte de toutes nos expériences, que le venin de *V. aspis* produit chez le cobaye un abaissement du taux des échanges respiratoires, qui, débutant dans les heures qui suivent l'injection, persiste durant une quinzaine de jours.

TABLEAU N° 2

ACTION DU VENIN DE VIPERA ASPIS SUR LES ÉCHANGES RESPIRATOIRES DU COBAYE.

Nos d'expé- rience	Poids en gr.	T° ini- tiale	CO ² p. h.	O ² p. h.	Dose en mgr.	Températures			CO ² 1 à 2 h.	%	O ² 1 à 2 h.	%
						2 h.	3 h.	24 h.				
3225	340	38,5	1		1	37						
3226	400	38,7	1,15	1,3	1	36	34,2	36,2	0,6	0,75		
3236	400	38	1.	1,15	1	35	mort	mort	0,6		0,75	
3236 bis	450	38,2	1,4	1,5	»	36,5			0,7			
3492	860	38,4	2,1	2,3	1	37	36	37,7	0,8		0,8	
3493	775	38	1,85	1,9	2	36	34,7	mort	1,6	1,3	1,7	1,45
3495	670	38,5	1,55	1,65	1,5	37,1	36,5		1,35	1	1	
3494	670	39	1,45	1,65	2	37,5	37		1,15	0,8	1,3	0,9
3496	350	38,5	1,2	1,2	1,5	37,4		38,3	1,1	1	1,35	1,2
3497	320	39	1,45	1,5	1,5	38,3			0,8	0,8	0,9	0,9
									1,1	1,1	1,2	1,2

Venin du Jura.

»

»

»

Venin du Massif. cal.

»

»

Mort 3 jours après avec 32°.

c) *Action du venin sur la température du pigeon.*

Le venin de *V. aspis* injecté dans le muscle pectoral à une dose inférieure à 1 millig. par kg. ne produit pas chez le pigeon d'abaissement notable de la température ; il faut arriver à la dose de 1 millig. par kg., dose en général mortelle dans les 48 h., pour observer une hypothermie marquée, atteignant un demi-degré par heure environ, durant les dix premières heures. La baisse de température se maintient en général pendant 24 h.; dans certains cas, nous avons enregistré une baisse qui atteignit même 26°.

Il est à noter que toutes les expériences sur le pigeon ont été faites avec le venin de la Vipère du Jura.

d) *Action du venin sur les échanges respiratoires du pigeon.*

Nous avons utilisé la même méthode que pour le cobaye : dans ce groupe d'expériences, nous avons observé également avec les doses toxiques, une réduction des échanges parallèle à la température.

Exp. 3464. — *Pigeon 410 gr. Température rectale: 42°3.*

8 h. 40. L'animal est enfermé dans la chambre.

9 h. 45. Prise d'échantillon de gaz (65 min.).

Analyse	{	Co ² dégagé p. h. 1,3 %.
		O ² absorbé p. h. 1,4 %.

10 h. Température rectale : 42°5.

10 h. 05. Injection de 1 mgr. de venin de *V. aspis*.

16 h. 05. Prise d'échantillon de gaz (65 min.).

15 h. Température rectale : 39°5, l'animal est enfermé dans la chambre.

Analyse	{	Co ² dégagé p. h. 1 %.
		O ² absorbé p. h. 1,1 %.

Etant donné la faible marge entre les doses actives sur la température et toxiques, nous avons limité nos expériences sur le pigeon, qui paraît être très sensible au venin de *V. aspis*.

e) *Action du venin sur la température et les échanges respiratoires du lapin.*

Le lapin étant fixé sur la table chauffante pour éviter le refroidissement dû à l'immobilité, une canule est introduite dans la trachée et reliée au spiromètre de Tissot où l'on recueille les gaz respiratoires durant un temps déterminé : l'analyse des gaz est faite avec l'appareil de Plantefol.

L'injection de 0 mmg. 20 par kg de *Vipera aspis* dans le péritoine produit, dans l'heure qui suit, un abaissement de la température de 1°7, en moyenne. Au bout de ce temps, la température tend à se relever. Quant aux échanges, leur abaissement parallèle peut atteindre 15 %.

Avec une dose plus forte de 0 mmg. 4 par kg, l'abaissement de température est de 3° environ et la réduction des échanges de 25 % dans les heures qui suivent l'injection. Même avec cette dose, l'hypothermie ne dépasse guère quelques heures (Exp. 2217 bis).

Nous trouvons donc chez le lapin l'action hypothermizante du venin observée chez le cobaye et parallèle à la diminution des échanges.

Trachéotomie et récolte des gaz respiratoires dans le spiromètre de Tissot

Heure	T° rectale	Nombre de respirations p. m.	Vol. rejeté par h.	CO ²	O ²	N ²	con-sommé	CO ² rejeté	Q. R.	Cal./H.
16.30	38°2	83	126	0.95	19.40	79.65	1.96	1.08	0.54	7.02
16.38		Injection intra péritonéale de 1 mg. de venin d'aspis.								
16.48		82	84							
17 h.	36°3		78							
17.10		64	72							
17.15			72	1.40	18.90	79.60	1.48	0.94	0.64	6.32
17.30	36	72	72	1.20	19.10	79.60	1.33	0.80	0.60	5.32
17.38	35°8	78	84							
18.8	36°1		100							
18.15	36°1	78	114	1.00	19.35	79.65	1.84	1.04	0.56	6.88

f) *Antagonisme de l'action sur la température et les échanges du venin de Vipera aspis et de l'α-dinitrophénol.*

Nous basant sur les recherches des auteurs qui ont mis en évidence l'action hyperthermisante marquée de l'α-dinitrophénol, nous avons recherché si le venin de *V. aspis* était susceptible d'en neutraliser l'action. Nous pratiquons l'injection du venin soit avant, soit après ou en même temps que l'α-dinitrophénol.

Expériences sur le cobaye.

Après tâtonnements, nous avons adopté dans les expériences qui suivent, les doses de 1 milligr. 1/2 de venin de *V. aspis* du Jura, injecté dans le péritoine et de 2 à

3 cgr. de dinitrophénol par kilo, le plus souvent introduit par voie sous-cutanée.

Nous avons constaté que, dans l'heure qui suit l'injection, une telle dose de dinitrophénol produit une hyperthermie de 3 à 5 et même 6° et le plus souvent la mort dans l'heure qui suit (voir tableau n° 3 et graphique n° 22).

Injectons simultanées. — Lorsqu'on injecte simultanément un demi-milligr. de venin de *V. aspis* et 2 à 3 cgr. par kg. de l' α -dinitrophénol, on n'observe généralement pas de modification sensible de la température, tout au plus une élévation passagère de 1° environ ; il arrive fréquemment, qu'après une heure la température esquisse une descente au-dessous de la normale.

Alors que l'on observe une mortalité de 30 % survenant dans les 2 à 3 h., on constate la survie des autres animaux pendant les quelques jours qui suivent, avec une température sensiblement normale.

(Expérience 3192 du tableau n° 3).

Injectons successives. — Des résultats analogues ont été obtenus lorsque l'injection de venin de *V. aspis* précédait d'une demi-heure environ l'injection de dinitrophénol. (Exp. 3205, etc., du tableau n° 3) (tracé n° 22).

Lorsqu'on injecte, par contre, le dinitrophénol avant le venin, l'antagonisme fut moins constant, l'action hyperthermisante du dinitrophénol se révélant bien plus rapide que l'action hypothermisante du venin ; l'animal succombe avant que l'antagonisme puisse se manifester.

Dans certains cas, cependant, nous avons observé une véritable résurrection ; l'animal agonisant sous l'influence du dinitrophénol, avec une température de 42°5, réagissait après l'injection de venin par un abaissement pro-

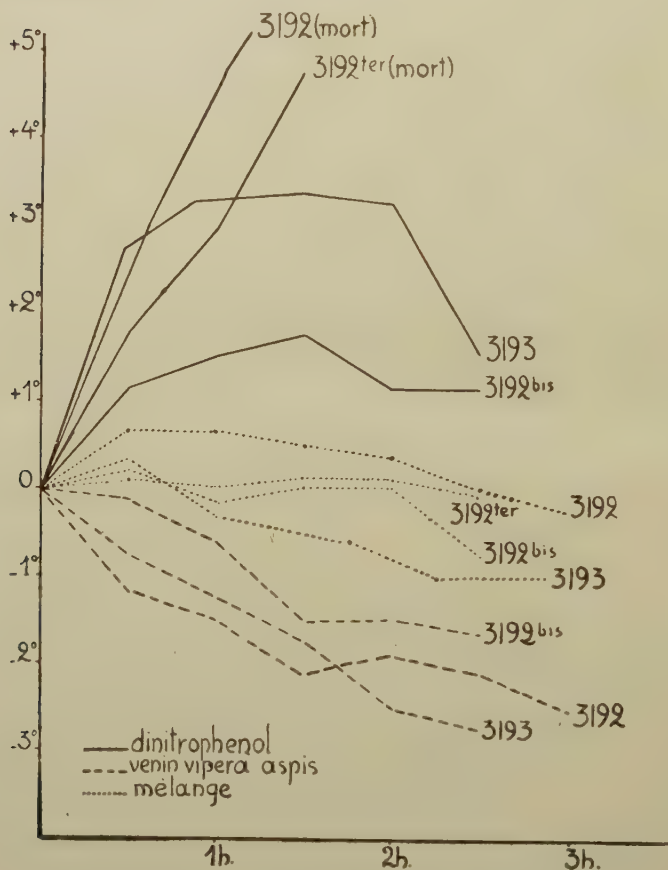
gressif de la température, qui, dans les deux heures suivantes, se stabilisait autour de la normale.

EXP. 3456. — *Cobaye* 720 gr.

Le 28 mai 1935 :

Température du laboratoire : 20°.

Température rectale : 38°2.



TRACÉ N° 22

Action de l' α -dinitrophénol (trait plein) du venin de *Vipera Aspis* (trait interrompu) et action antagoniste de ces deux substances (en pointillé) sur la température du cobaye.

14 h. 45. L'animal est enfermé dans la chambre.

15 h. 45. Prise de gaz. Analyse : Co^2 1,30 % p. h.

O^2 1,53 % p. h.

16 h. 05. Injection hypodermique de 2 ctg. 5 par kg. de dinitrophénol.

16 h. 25. Température rectale : $38^{\circ}8$.

16 h. 25. L'animal est enfermé dans la chambre.

17 h. Prise de gaz. Analyse : Co^2 4,2 % p. h.
 O^2 4,7 % p. h.

Température rectale : $42^{\circ}5$.

L'animal est couché sur le flanc. Respiration très rapide et superficielle.

17 h. 07. Inj. intrapéritonéale de 1/2 m. par kg. de venin de *Vipera Aspis*.

17 h. 43. Température rectale : 41° .

18 h. 10. Température rectale : $40^{\circ}5$.

L'animal est enfermé dans la chambre.

18 h. 40. Prise de gaz. Analyse : Co^2 2,6 % p. h.
 O^2 2,8 % p. h.

Le 28 mai 1935 :

Température rectale : $38^{\circ}8$.

Analyse des gaz : Co^2 1,6 % p. h.
 O^2 1,9 % p. h.

Dans certaines expériences, nous avons pu suivre les modifications des échanges respiratoires. On sait que le dinitrophénol augmente considérablement les combustions cellulaires ; nous avons par ailleurs montré que le venin réduisait par contre les échanges.

L'analyse des gaz en milieu confiné a confirmé l'existence d'un antagonisme entre les deux substances, le dégagement de CO^2 et l'absorption d'oxygène sont superposables à la courbe des températures. (Voir protocole de l'expérience 3456).

Expériences sur le pigeon.

Plus délicate est la mise en évidence d'un antagonisme chez le pigeon : chez cet animal, les marges de toxicité et d'action sur la température aussi bien du venin que du dinitrophénol, sont, nous l'avons constaté, nettement plus rapprochées que chez le cobaye.

Nous avons adopté la dose de 1 milligr. par kg pour

TABLEAU N° 3

ACTION DE L' α DINITROPHÉNOL ET ACTION ANTAGONISTE
du venin de VIPERIA ASPIS sur la TEMPÉRATURE du Cobaye.
Exp. témoin du D.N.P.

Nos d'expé- riences	T° initiale	Dose de Dinitro- phénol en gr. p. K.	Température après l'injection				Remarques
			1 h.	2 h.	3 h.	24 h.	
3192	38,4	0,03	43,6	mort			
3192 bis	37,7	0,025	39,3	39	38,9	38,4	
3192 ter	38,3	0,05	40,1	42,8 mort			
3193	38	0,03	41,2	41,3	39,5	38,5	
3193 bis	38,1	0,05	42,1 mort				
3193 ter	38,4	0,05	41,1		41,2 mort		
3202 bis	37,5	0,03	39°	39,2	39,8	38,6	
3205	38,6	0,05	40,6	39,7	38,5		
	39,4	0,03	40,2	40,5	39,5		
	38	0,03	40,5	mort			
	37,9	0,03	39,2	40,2	39,2		
3205 bis	38,4	0,05	40,8	41	39,2		
3206	38,8	0,05	41,1	mort			
	38,8	»	41,2	41,1	mort		
3206 bis	38,8	0,05	41,2	41 mort			
3208	38,1	0,05	40,9	43,4 mort			
3208 bis	38,5	0,03	40	40,1	40		
3211	36,8	0,02	39	39,3	38,9	38,1	
	37,6	»	39,8	39,3	38,8	38,4	

ACTION DE L' α DINITROPHÉNOL et ACTION ANTAGONISTE
du venin de VIPERA ASPIS sur la TEMPÉRATURE DU COBATE.

Exp. antagonistes.

N ^{os} d'expé- riences	T ^o initiales	DOSES		Températures après l'injection				Remarques
		Venin en mgr. p. K.	Dinitro- en gr. p. K.	1 h.	2 h.	3 h.	24 h.	
3192	38,5	0,5	0,03	39,1	38,9	38,2	38,2	L'injection de dinitro-phé- nolest faite immédiatement après celle de venin.
3192 bis	38,2	»	0,025	37,8	37,1	38	38,2	
	38,2	»	»	38	38,2	37,5	38,8	
	37,7	»	»	38,1	36,8	36,3	38,3	
3192 ter	38,2	0,5	0,05	37,7	38,1	(mort)	38,1	»
	38,3	»	»	37,5	37,5	37	(mort)	
	38,2	»	»	38,1	38,2			
3193	38,7	0,5	0,03	39	38,2	38,5		»
	38,2	»	»	38,6	37,6	37,2		
	38,7	»	»	39,3	38,6	(mort)		
3193 bis	38,4	0,5	0,5	39 (mort)				»
	38,4	»	»	39,6	(mort)			
	38,7	»	»	39	39	36,6	38	
3202 bis	37,9	0,5	0,03	39	38,7	38	37,2	»
	37,8	»	»	39,4	38,6	37,6	38	
	37,6	»	»	39	38,7	38,1	38,6	
3205	38,4	0,5	0,03	38,9	38,6	38,5		L'injection de dinitrophé- nol est faite env. 20 m. après celle de venin.
	38,2	»	0,03	37,9	37,4	37,4		
	38,5	0,5	0,05	40 (mort)				
3205 bis	38,3	0,5	0,05	38,5	38,5	38,3	38	»
	38,3	»	»	39	38,8	(mort)		
	38,1	»	»					
3206	37,8	0,5	0,05	37,5	38,4	38,4	(mort)	
	37,6	»	»	37,9	38,1	(mort)		
3208	37,9	0,5	0,05	38,5	(mort)			Injection de dinitrophénol 1 h. après celle du venin.
	38,6	»	»	37,1	36,9	35,5	(mort)	
3211	38,8	0,5	0,02	38,6	38,6	38,4	39,1	»
	38,9	»	»	39,1	39	38,7	37,8	
	38,3	»	»	38,5	38,2	38,3	38,5	
	38,5	»	»	38,8	38,2	38,8	38,8	

le venin et de 2 à 3 cgr. par kg pour le dinitrophénol. Les deux substances étaient injectées par voie sous-cutanée. Une telle dose de dinitrophénol provoque une élévation de température de 3 à 4° dans les 20 à 30' et l'animal meurt avec une hyperthermie de 45°.

Lorsque les deux substances sont injectées simultanément, l'effet rapide du dinitrophénol l'emportait toujours sur celui du venin, et l'animal succombait avec hyperthermie ; mais si le venin était injecté une ou plusieurs heures auparavant, l' α dinitrophénol ne provoquait pas d'hyperthermie, et, le plus souvent, l'animal succombait dans les 15 à 20' qui suivaient l'injection (tableau n° 4).

TABLEAU N° 4

ACTION du Venin de VIPERA ASPIS
sur la température du pigeon et ACTION antagoniste de l' α dinitrophénol.

N ^{os} d'expérience	T° initiale	Dose de venin en mgr. pk.	Températures après					Dose de dinitroph. Dose de	Température après	
			1 h.	2 h.	5 h.	6 h.	7 h.		1 h.	2 h.
3460	42°2	0,3	41	40,7	40,7		40,5			
3462	41,7	1	40,8	40,5	39,3					Mort en 24 h. T° 26 °
3463	42,3	0,5	41,5		41	41	41	0.02		Mort en 30 min. avec 43°5.
3464	42,3	1			39,5	38,8	38,03	0.02	38,5	38,3
3467	42,6	1			41	41	4,05	0.02		Motr le lendemain.
3471	42	1			40,8	39,2	39,4	0.02		Mort en 10 m. avec 40°5.
3474	41,9				40,8		39,4	0.02	39,4	39°
3475	42,1	1				38,7	(mort)			(mort).

Il résulte donc nettement de nos expériences que le venin de vipère, exerce une action antagoniste vis-à-vis l' α -dinitrophénol aussi bien sur la température que sur les échanges.

G) DISCUSSION DES RESULTATS

Le venin de *Vipera aspis* — avons-nous vu — exerce chez les Homéothermes (Lapin, Cobaye, Pigeon) une action hypothermisante marquée. Il réduit chez eux d'une manière plus marquée encore, mais surtout plus durable, le taux des échanges respiratoires. Par ces propriétés le venin est susceptible, dans certaines conditions, d'exercer une action antagoniste vis-à-vis de l' α -dinitrophénol.

Comment agit le venin ?

Chez les Homéothermes, l'hypothermie peut être due à une modification des processus de thermolyse ; elle peut être due également à une diminution de la production calorique, ou aux deux processus réunis. La régulation de la température chez eux est sous la dépendance du système nerveux, mais non exclusivement. L'étude des variations thermiques d'un Mammifère spinal (ou d'un organe isolé), qui suivent alors celles du métabolisme des tissus uniquement, permet de mettre en évidence aussi bien dans la série des hyperthermisants, que dans le groupe des hypothermisants, des substances agissant directement, à l'exclusion de toute excitation nerveuse centrale ou périphérique, sur la thermogenèse des tissus. Ainsi la thyroxine, le dinitroalphanaphtol (HEYMANS), le dinitroalphaphénol (MAGNE, MAYER et PLANTEFOL) élève la température, la quinine (MEYER et GOTTLIEB) abaisse la température par action directe sur le métabolisme cellulaire. C'est ce que le Professeur A. MAYER appelle « *thermogenèse essentielle* ».

Dans l'action globale du venin sur la température il faut, à notre avis, distinguer deux phases : dans une première phase il y a surtout une modification des processus de la thermolyse due à la vasodilatation périphérique ; dans une deuxième phase, bien plus durable, le venin agit directement sur le métabolisme tissulaire.

Lorsqu'on place un cobaye renfermé dans sa chambre respiratoire à une température de 14°, il s'établit au bout d'un certain temps un équilibre thermique entre la température de l'animal et celle de la chambre, qui se stabilise à 15° environ (cf. SIVADJIAN). Si l'on injecte alors au cobaye 1 mg. de venin de Vipère par kg. on voit, dans l'heure qui suit l'injection, la température de la chambre monter à 17° et même à 18° et redescendre ensuite à 14°-15°. Cette élévation initiale est la conséquence de la vasodilatation périphérique ; l'abaissement subséquent est dû à la réduction du métabolisme. Nous avons constaté par ailleurs, que l'injection d'adrénaline, consécutive à une injection de venin, ne produit pas la hausse habituelle de la réserve alcaline ; on sait que J. GAUTRELET et ses élèves ont mis cette hausse à la réserve alcaline sur le compte d'une augmentation « explosive » des échanges sous l'influence de l'adrénaline. Les cyanures d'ailleurs, dont l'action inhibitrice sur les oxydations cellulaires a été bien étudiée par WARBOURG, ont le même effet (GAUTRELET, HALPERN, CORTEGGIANI et DURANDEAU).

Nous avons montré d'autre part, que la différence dans la teneur en oxygène du sang artériel et veineux subit, sous l'influence du venin, une diminution au dépens du sang veineux, ce qui indique également une diminution de l'utilisation d'oxygène à la périphérie.

Tous ces faits nous incitent à avancer, que le venin inhibe les oxydations cellulaires. Dans l'action antagoniste

qu'il exerce vis-à-vis du dinitrophénol nous trouvons un argument de plus en faveur de notre hypothèse ; le venin neutralise l'action de l' α dinitrophénol en agissant au même point où ce dernier attaque, c'est-à-dire au niveau des tissus.

CHAPITRE V

IMMUNITÉ ET THÉRAPIE

a) *Immunité naturelle.*

Depuis FONTANA (1781) on sait que le venin de Vipère n'est pas un poison pour sa propre espèce non plus que pour la Couleuvre. En 1854 A. DUMERIL avait confirmé ces points. VIAUD GRAND-MARAIS (1867-69) avait fait mordre une Vipère par une autre sans déterminer aucun symptôme d'envenimation. Mais d'autres expérimentateurs, Cl. BERNARD (1857), WEIR-MITCHELL (1861) ont constaté que les Serpents peuvent être empoisonnés par leur propre venin. Ces expériences, cependant, comme le fait judicieusement remarquer Marie PHISALIX, sont passibles du même reproche, c'est de ne pas nous renseigner sur la dose exacte de venin inoculé, soit par morsure, soit par inoculation.

Au cours des expériences récentes entreprises en France par C. PHISALIX et G. BERTRAND (1893) qui avaient substitué au venin frais du venin sec, ces auteurs ont constaté que la Vipère est insensible au venin jusqu'à une dose de 40 mg. Au delà de cette dose apparaissent des troubles, dont l'importance croît avec la dose, et on peut causer sûrement la mort avec une dose de 100 à 120 mg.

C. PHISALIX et G. BERTRAND (1896) ont également montré que la Couleuvre est insensible au venin de Vipère jus-

qu'à 5 mg. lorsqu'il est inoculé par voie intrapéritonéale.

Mais, chose curieuse, il suffit d'introduire chez la Vipère, sous les méninges, une dose de 2 mg. pour déterminer une sorte de paralysie flasque, qui entraîne la mort du sujet à bref délai.

L'immunité donc de la Vipère et de la Couleuvre est très élevée, mais n'est pas absolue.

Parmi les autres reptiles, FONTANA avait signalé, comme réfractaires au Venin de la Vipère, la Tortue et l'Orvet. Si les poissons ne possèdent qu'une immunité faible, les Batraciens par contre, comme la grenouille, ont une résistance assez grande ; pour tuer une grenouille de 15 à 20 gr. il faut environ 1 mg. de venin de Vipère. Parmi les oiseaux, FONTANA a pu injecter au Corbeau de fortes doses de venin de Vipère sans provoquer de troubles. G. BILLARD et MAUBLAND (1910) ont signalé que le Canard domestique, l'Oie et la Chouette sont réfractaires au venin.

Un petit nombre de Mammifères possèdent l'immunité naturelle contre le venin ; mais les expériences précises n'ont encore porté que sur quelques-uns : Chat, Hérisson, Mangouste et Lerot.

G. BILLARD (1910) avait signalé, que le Chat est réfractaire au venin et que chez lui la morsure ne détermine que des réactions phlogènes locales. Quant au Hérisson, PHISALIX et BERTRAND (1895) ont montré que sa résistance est 35 à 40 fois plus grande vis-à-vis du venin de Vipère que celle du Cobaye ; c'est ainsi que pour le tuer en 12 heures, il faut lui inoculer sous la peau une dose de 20 mg. de venin sec. La Mangouste, comme l'a montré A. CALMETTE (1896) possède une grande résistance au venin de Cobra.

En 1909, G. BILLARD a signalé que le Lerot est insensible aux morsures vipériennes. La dose de 4 mg. n'a dé-

terminé chez lui aucun signe d'envenimation et il fallait, d'après BILLARD, une dose de 10 mgr. pour tuer un sujet de 50 gr.

Dans la résistance des animaux des divers groupes zoologiques au venin, il faut placer au premier rang les Invertébrés (sangsue), viennent ensuite les Vertébrés à sang froid ; un petit nombre de Mammifères seulement jouissent, mais plus faiblement, de cette propriété.

Mécanisme de l'immunité naturelle. — L'immunité naturelle des Serpents pour leur propre venin a été longtemps expliquée par l'accoutumance. C'est C. PHISALIX et G. BERTRAND (1903) qui, dans une série de recherches remarquables sur le mécanisme de l'immunité de la Vipère, ont élucidé en partie au moins ce problème. Ils ont constaté, chez la Vipère d'abord, chez la Couleuvre et le Hérisson ensuite, que le sang de ces animaux possède les mêmes propriétés toxiques que le venin. Le sang de Vipère, injecté au cobaye à la dose de 1/4 cc., détermine la mort avec les symptômes identiques à ceux du venin. KAUFMANN (1893) a signalé, que le sérum de Vipère injecté par voie veineuse à la dose de 2 cc., détermine un abaissement considérable de la pression, comme si l'on avait injecté une dose équivalente de venin. La découverte de la toxicité du sang pouvait suggérer l'idée, que cette « injection » continue du venin produisait une réaction de défense. C'est effectivement ce qui a lieu. C. PHISALIX et BERTRAND ont montré, qu'il suffit de détruire la substance toxique du sérum par le chauffage, pour mettre en évidence la présence d'une propriété anti-toxique du sérum, capable de protéger un animal contre une dose mortelle de venin. Cette toxicité du sang, ainsi que l'existence simultanée de la substance antitoxique, a été déterminée également par ces auteurs dans le sang de la Couleuvre,

du Hérisson. G. BILLARD (1910) avait d'autre part signalé, qu'en inoculant au cobaye 1 cmc. de sang de Lerot, il pouvait le faire mordre impunément par deux vipères ; alors que les témoins mordus par une seule, succombaient fatalement.

Il est probable, qu'en dehors de la présence des substances antitoxiques, il faut invoquer d'autres facteurs : une immunité cellulaire, un antagonisme physiologique, et d'autres causes qui nous échappent .

b) *Immunité acquise.*

Les animaux sensibles au venin peuvent acquérir l'immunité, soit d'une manière active par vaccination, soit d'une manière passive par l'administration des sérums antivenimeux.

a) *La vaccination.* — C'est C. PHISALIX et G. BERTRAND (1894), qui appliquant au venin la méthode de PASTEUR pour l'atténuation des microbes ou de leurs toxines par la chaleur, aboutissent à la conclusion, que le venin chauffé en solution aqueuse à 75° pendant 15 minutes, perd ses propriétés toxiques, mais conserve son pouvoir vaccinant. Par l'étude systématique de l'action de la chaleur sur le venin, ils arrivent, comme nous l'avons exposé au Chapitre II, à distinguer l'echidnase de l'echidno-toxine et de l'echidno-vaccin.

Rappelons, que simultanément A. CALMETTE (1894) avait découvert les moyens de vaccination anticobraïque, par l'injection aux animaux du venin atténué par l'hypochlorite de chaux.

β) *Mécanisme de l'immunisation.* — Les recherches de A. CALMETTE (1894) sur le venin de Cobra et celles de

C. PHISALIX et G. BERTRAND (1894) sur le venin de *Vipera aspis* ont montré, que l'immunisation par vaccination est due à une réaction de l'organisme ; il y a en effet une période latente de 48 heures — au moins — entre le moment de l'inoculation et le moment de l'apparition des anticorps. Le pouvoir antitoxique du sérum s'accroît d'ailleurs avec le degré de l'immunisation.

γ) *Mécanisme de la vaccination.* — Pour rendre l'animal immun vis-à-vis du venin, on peut employer deux procédés : dans le premier on injecte à l'animal des doses croissantes de venin à des intervalles réguliers, dans l'autre on rend le venin inoffensif en détruisant ses principes toxiques, soit par la chaleur, soit par les hypochlorites alcalino-terreux. On sait depuis BEHRING que le mécanisme de défense de l'organisme est le même pour les deux méthodes.

Il ne faut pas croire, que le produit vaccinant est absolument spécifique. FRASER (1897) et PHISALIX (1898) ont montré que la bile a des propriétés vaccinantes vis-à-vis du venin. E. GARIA a précisé que ce sont les sels biliaires et la cholestérine qui jouent le rôle vaccinant. G. BILLARD (1910) a immunisé le cobaye avec le suc du foie des porcs et même avec la toxine diphtérique, l'anatoxine et la toxine tétanique (1926). C. PHISALIX (1898) a pu vacciner également le Cobaye avec une émulsion de tyrosine et même avec l'extrait de certains champignons (anamites). Comment des corps aussi différents peuvent-ils produire les mêmes résultats ? Pour interpréter ces phénomènes, diverses hypothèses peuvent être envisagées : ou bien les vaccins chimiques se combinent avec le venin et le rendent inoffensif pour les cellules, ou bien ces sub-

stances se fixent sur les cellules et les rendent imperméables au venin (BILLARD); ou bien encore elles fournissent aux cellules les matériaux qui leur sont indispensables, et que le venin leur enlève.

Toutes ces hypothèses trouvent un appui dans les faits déjà connus. Mais, comme le dit C. PHISALIX, ce ne sont que des hypothèses entre lesquelles il est actuellement difficile de choisir.

c) *Immunité et anaphylaxie.*

Parmi les symptômes que détermine l'injection des venins il en est qui s'atténuent, voire disparaissent après plusieurs inoculations et d'autres vis-à-vis desquels le sujet se trouve sensibilisé ou anaphylactisé.

Les symptômes locaux se rangent parmi les derniers (M. PHISALIX, NOLF).

M. ARTHUS (1912) a montré que l'immunisation peut se produire vis-à-vis d'un symptôme et l'anaphylaxie vis-à-vis d'un autre; c'est ainsi qu'avec le venin de Cobra l'immunité ne s'établit que pour la propriété curarisante et non vis-à-vis de l'action protéotoxique.

Cette immunité-anaphylaxie ne constituerait pas deux manifestations opposées d'un même état organique, comme NOLF l'admet, mais, suivant M. ARTHUS, deux états indépendants l'un de l'autre. L'immunité, d'ailleurs, peut succéder à l'anaphylaxie; en effet après l'inoculation sous la peau du Lapin de doses faibles et répétées de venin de *Crotalus*, on observe d'abord une sensibilisation, mais si l'on continue les inoculations on aboutit à l'atténuation et même à la suppression des troubles.

d) *Les anavenins.*

Les venins possèdent de multiples analogies avec les toxines microbiennes ; ils sont capables notamment — M. ARTHUS l'a démontré — comme ces derniers de donner avec le formol (0,5 à 1 % à 40° pendant 2-4 semaines) des *Anavenins*, c'est-à-dire des venins, dont la toxicité est supprimée, mais qui, inoculés aux animaux, sont susceptibles d'engendrer une immunité équivalente à celle que l'on obtient avec le venin normal. Les animaux préparés par les anavenins sont non seulement immunisés, ils sont en outre anaphylactisés pour les propriétés protéotoxiques du venin, comme il arrive d'ailleurs quand les animaux sont préparés par les venins non formolés.

M. ARTHUS a encore établi qu'en traitant le venin par le chlorure de chaux, on obtient instantanément (et non après quelques semaines), des produits, dits *Paravenins*, qui possèdent toutes les propriétés biologiques des anavenins.

Nos recherches personnelles, nous ont permis d'établir que le venin formolé avait perdu ses propriétés hypothermisantes et modificatrices du métabolisme basal.

e) *Traitement non spécifique.*

Il consiste :

1° A ralentir l'absorption du venin ; 2° à l'enlever ou à le détruire sur place ; 3° à combattre les symptômes de l'envenimation.

1° Pour ralentir l'absorption du venin on a recours à la ligature pratiquée entre la morsure et la racine du membre. Il est entendu que l'on placera la ligature aussi près que possible de l'endroit de la morsure et que l'on ne laissera la ligature plus d'une heure au maximum.

2° On peut détruire le venin en pratiquant une excision ou une large cautérisation. Mais on préfère à cette méthode la saignée après scarification. On réunit par incision les points de pénétration des crochets, on place une ligature au-dessous et on fait saigner la plaie. On peut également sucer aussitôt la plaie. La succion a été pratiquée de tous les temps. Mme PHISALIX cite le cas de l'Abbé CHABIRAND qui a capturé en Vendée plus de 10.000 Vipères et qui a toujours employé ce moyen avec succès. La ventouse peut être substituée avec avantage à la succion.

Parmi les substances chimiques employées, nous nous arrêterons seulement sur le permanganate de potasse et les hypochlorites.

C'est FAYRER, qui en 1869 essaya le permanganate de potasse en application locale et en injection intraveineuse sans grand succès contre le venin de Cobra. W. BLYTHE (1877) montre cependant, que le permanganate précipite le venin *in vitro*.

V. RICHARDS (1882) signale que l'inoculation du mélange permanganate de potasse-venin de Cobra est inoffensif. KAUFMANN a depuis 1886 appliqué maintes fois le permanganate comme antidote du venin de *Vipera aspis*, il en a constaté nettement les propriétés antivenimeuses. Si l'on injecte à un animal, à quantité égale, du venin de Vipère et du permanganate on ne constate presque aucun trouble local ni général ; de même, si après inoculation de venin on injecte au point d'inoculation 0,5 cmc. de permanganate à 1 %. Nous avons dans le permanganate de potasse un antidote, qui a donné des résultats assez constants dans le cas de morsures par les Vipères en France.

Les hypochlorites alcalins et le chlorure de chaux dé-

truisent, comme l'a montré CALMETTE, très énergiquement le venin. C. PHISALIX et G. BERTRAND (1895) ont montré que l'hypochlorite détruit également localement le venin. C'est une substance précieuse qui injectée dans les mêmes conditions que le permanganate peut sauver des vies humaines (1).

3° On avait préconisé pour le traitement symptomatique général, surtout la strychnine (RICHARD, 1874; SMITH, 1893), l'adrénaline (MONGER, 1903), l'alcool (HOPKINS, 1852) (VALENTINO, 1905), l'ammoniaque (HALFORD, 1874).

L'expérimentation nous a montré, qu'au cours de l'envenimation massive en dehors de lésions locales, deux symptômes alarmants par leur importance : l'hypotension artérielle très marquée, et l'hypothermie progressive; nous croyons donc, que l'emploi de la strychnine et surtout de l'adrénaline à doses répétées se trouve pleinement justifiée. Il faudrait bien entendu lutter aussi contre le refroidissement du malade en lui administrant des boissons chaudes, comme l'a préconisé VIAUD-GRAND MARAIS.

f) *Thérapeutique spécifique.* — Il va sans dire que la sérothérapie, dont les bases ont été établies par C. PHISALIX et G. BERTRAND, reste le traitement idéal. Le sérum constitue le moyen le plus efficace qui puisse neutraliser l'action toxique générale du venin, quand celui-ci a pénétré dans l'organisme. Leur injection doit être faite aussitôt que possible après la morsure. Lorsqu'il y a urgence on injectera le sérum dans les veines, mais

(1) Signalons encore que dernièrement G. Billard (1926), au cours de ses recherches très originales, a signalé l'action « anagotoxique » de la spartéine, de l'aldéhyde formique de certains barbituriques et de certaines eaux minérales vis-à-vis du venin de vipère. Il s'agirait, d'après Billard, d'une véritable action « phylactique » sur les cellules nerveuses,

dans la plupart des cas on se contente d'une injection hypodermique. Quant à la dose, il faut injecter à un adulte 20, 50 et même 100 cmc., suivant la gravité des cas. Tenant compte des modifications physiologiques dues à l'introduction du venin on aura recours également à l'adrénaline, à la strychnine, comme adjuvants.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

Après avoir donné dans les Chapitres I, II, III et V un aperçu général sur la répartition géographique et les caractères zoologiques de la *Vipera Aspis*, sur les propriétés et la composition de son venin, sur la symptomatologie de la morsure vipérienne, sur les phénomènes d'immunité et la thérapeutique de l'envenimation, nous avons exposé dans le Chapitre IV les résultats de nos recherches personnelles sur l'envenimation expérimentale chez l'animal.

Les conclusions auxquelles aboutissent nos recherches personnelles sont les suivantes :

1° Le venin de *Vipera Aspis*, injecté par voie endoveineuse produit, aux doses non immédiatement mortelles, aussi bien chez le lapin que chez le chien, mais surtout chez le chien, une chute marquée et durable de la pression artérielle.

2° L'hypotension n'est pas sous la dépendance du système nerveux sympathique, car elle a lieu avec la même intensité après section des vagosympathiques, après injection d'atropine ou de certains sympathicolytiques (ergotamine, diaminophénoxyéthane).

3° L'étude de la pupille et des vasomoteurs de l'oreille ne révèle d'ailleurs aucune modification de l'excitabilité du sympathique cervical du Lapin.

4° Elle n'est pas due à l'intervention des zones vasosensibles.

5° L'hypotension n'est pas le résultat d'une action du venin sur les centres bulbo-cérébraux comme le semble prouver la technique de circulation céphalique croisée.

6° Une vasodilatation périphérique marquée et constante est concomittante de la chute de la pression artérielle.

7° Le venin de Vipère produit une vasodilatation intense dans le domaine splanchnique.

8° Il produit par contre une constriction du rein mais surtout très intense de la rate.

9° On constate une hyperglobulie et un accroissement de la viscosité sanguine après l'injection du venin.

10° L'exploration du cœur du chien, de la tortue, de l'escargot, prouve que les troubles circulatoires ne sont pas dus à un fléchissement primitif, aigu du myocarde.

11° L'action du venin — analogue à celle de l'histamine — semble se localiser, comme l'action de cette dernière, sur les capillaires.

L'étude directe des capillaires de la grenouille et les modifications hématologiques plaident en faveur d'un tel mécanisme.

12° Le sang d'un chien envenimé acquiert la propriété d'inhiber les mouvements de l'intestin isolé.

13° Le venin de *Vipera aspis* ne modifie pas la glycémie mais abaisse d'une façon passagère la réserve alcaline sans modifier sensiblement le pH et diminue la teneur différentielle artério-veineuse en oxygène, qui indique une diminution de l'utilisation d'oxygène à la périphérie.

14° Aux doses non immédiatement toxiques, le venin de *Vipera aspis* n'a pas d'action sur l'excitabilité neuromusculaire de la grenouille.

15° Il abaisse chez le lapin, le cobaye et le pigeon, la température et réduit chez eux les échanges respiratoires.

16° Il est susceptible d'exercer une action antagoniste vis-à-vis du dinitro-alpha-phénol sur la température et les échanges.

17° Il semble agir sur la température et le métabolisme en inhibant les oxydations tissulaires.

Vu :

LE DOYEN,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN (E.) et LE COUNT (E. R.). — Die Beziehungen zwischen Cholesterin, Lecithin und Cobragift, Tetanus-toxin, Saponin, und Solanin. *Zeit. f. exp. Path. u. Therapie* 1905, II, 199.
- ACHUTIN (M. N.). — Zur Frage der Empfindlichkeit des Darmes verschiedener Tiere gegen Adrenalin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933; CLXXI, p. 668.
- ALBERTONI. — Sull azione de veleno della Vipera. *Lo sperimentale*, août 1879, p. 142.
- ARTHUS (M.). — Physiologie comparée des intoxications par les venins des Serpents. *Arch. Intern. Phys.*, 1912; XI, p. 285.
- Etudes sur les venins des Serpents. III. Venins coagulants et anaphylaxie. Propriétés des venins des Serpents. Dose anaphylactisante. *Arch. Intern. Physiol.*, 1912; XII, p. 369.
- Recherches expérimentales sur les phénomènes vasomoteurs produits par quelques venins. Recherches expérimentales sur les phénomènes cardio-modérateurs produits par quelques venins. *Arch. Int. Physiol.*, 1912; XIII, p. 95 et 464.
- De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris, 1921, Masson, éditeur.
- Les venins in *Traité de physiologie normale et pathol. de Roger et Binet*, vol. I. Paris, 1935. Masson, édit.
- BEERENS (J.) et CUYPERS (H.). — Action du venin de Cobra sur la circulation. *Bruxelles Médical*, 1935; p. 757.
- BERNOU (M.). — Sédimentation globulaire et viscosité sanguine. *Thèse doct. Pharm.*, Paris, 1935.
- BEYNE (J.). — Essai d'exploration cardiographique chez l'escargot. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1905; VII, p. 959.

- Recherches sur l'origine musculaire ou nerveuse de quelques réactions du cœur aux variations de température. *Journ. de Physiol. et Path. gén.*, 1905 ; VII, p. 973.
- BILLARD (G.). — Immunité du lérot commun (*Eliomys nitella* Wag) contre le venin de vipère. *C. R. Soc. Biol.*, 1909 ; LXVII, p. 90.
- Sur l'immunité naturelle du Chat domestique contre le venin de vipère. *C. R. Soc. Biol.*, 1910 ; LXIX, p. 318.
- Immunisation du cobaye contre le venin de vipère par le suc d'autolyse de porc. *C. R. Soc. Biol.*, 1910 ; LXIX, p. 487.
- Immunisation non spécifique de certaines neurotoxines entre elles. *C. R. Soc. Biol.*, 1926 ; CXV, p. 546.
- Pouvoir anagotoxique du sulfate de spartéine sur le venin des vipères d'Auvergne (*Vipera aspis*). *C. R. Soc. Biol.*, 1926 ; XCIV, p. 650.
- Pouvoir anagotoxique des eaux de Châtel-Guyon sur le venin de vipère (*Vipera aspis*). *C. R. Soc. Biol.*, 1926 ; XCIV, p. 1140.
- La Phylaxie. Paris, 1931 ; Doin, édit.
- BILLARD (G.) et MAUBLANT. — Sur l'immunité naturelle du canard domestique et de la chouette (chevêche commune) contre le venin de vipère. *C. R. Soc. Biol.*, 1910 ; LXIX, p. 316.
- BINET (L.) et GAYET (R.). — Etude de l'action de l'asphyxie sur les centres vasomoteurs par la méthode de la tête perfusée. *C. R. Soc. Biol.*, 1929 ; C, p. 177, 180 et 338.
- BLYTH (W.). — The poison of Cobra di Capello. *The Analyst*, 1877, London, I, p. 204.
- BONAPARTE (L.). — Analyse du venin de vipère et découverte de la viperine. *Gaz. tox. della Sc. Medico fisica*, 1843 ; p. 169.
- BOVET (D.) et MADERNI (P.). — *Biol.*, 1933 ; CX, p. 980.
- CALMETTE (A.). — L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents et de la thérapeutique des morsures venimeuses. *C. R. Soc. Biol.*, 1895 ; XLVI, p. 120.

- Contribution à l'étude du venin des serpents. *Ann. de l'Inst. Past.*, 1894 ; VIII, p. 275.
- Expériences sur l'immunité de la Mangouste. *Ann. Inst. Pasteur*, avril 1895.
- CALMETTE (A.). — Sur l'action hémolytique du venin de cobra. *C. R. Acad. des Sciences*, 1902 ; CXXXIV, p. 1446.
- L'hémolysine des venins des serpents. *Bull. Inst. Pasteur*, 1907, p. 193.
- Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. Paris, 1907, Masson, édit.
- CALMETTE (A.) et DÉLÉARDE. — Sur la propriété des humeurs et des animaux réfractaires. *Ann. Inst. Past.*, déc. 1896.
- CÉSARI (E.) et BOQUET (P.). — Recherches sur les antigènes des venins et les anticorps des sérums antivenimeux. I. Venin de *Vipera aspis* et sérums antiveperiens. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1935 ; IV, p. 307.
- CÉSARI (E.), BAUCHE (J.) et BOQUET (P.). — *C. R. Acad. des Sciences*, 1935 ; CCI, p. 683.
- CHARAS (M.). — Nouvelles expériences sur la vipère. Paris, in-8°, 1669.
- CLERC (A.), PARIS (R.) et STERNE (J.). — Action de l'alcool octylique sur la pression artérielle et la tension superficielle du sang chez l'animal. *C. R. Soc. Biol.*, 1932 ; CXI, p. 774.
- CLERC (A.), STERNE (J.) et PARIS (R.). — Sur le traitement de l'hypertension artérielle par les injections intra-veineuses d'alcool octylique. *Presse Médicale*, 1933, n° 94.
- DALE (H.) and LAIDLAW (P.-P.). — The physiological action of β -imidazoléthylamine. *Journ. of Physiol.*, 1911 ; XLI, p. 318.
- DALE (H.) et LAIDLAW (P.-P.). — Histamin shock. *Journ. of Phys.*, 1919 ; III, p. 355.
- DALE (A.) et RICHARDS. — The vasodilator action of histamine and of some other substances. *Journ. of Physiol.*, 1918 ; LII, p. 110.
- DECERF (J.-P.-E.). — Essai sur la morsure des serpents venimeux de la France. *Thèse Médec.*, Paris, 1807,

- DÉLÉZENNE (C.) et LEDEBT (S.). — Nouvelle contribution à l'étude des substances hémolytiques dérivées du sérum et du vitellus de l'œuf soumis à l'action des venins. *C. R. A. Sc.*, 1912 ; LII, p. 110.
- DÉLÉZENNE (C.) et FOURNEAU (E.). — Constitution du phosphatide hémolysant (lysocithine) provenant de l'action du venin de cobra sur le vitellus de l'œuf de poule. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1914 ; XV, p. 421.
- DE WAELE (H.) et VAN DE VELDE (J.). — Les nerfs vasosensibles et les réactions vasomotrices des amines. *C. R. Soc. Biol.*, 1931 ; CVII, p. 133.
- DUMÉRIL (Aug.). — Notice historique sur la ménagerie des reptiles du Muséum d'Hist. Nat. *Arch. du Mus.*, 1854 ; VII, p. 273.
- FAUST (Ed.). — Ueber das Ophiotoxin aus dem Gift der ostindischen Brillenschlange, Leipzig, 1907.
- FAYER (J.). — Experiments on the influence of certain reputed antidotes for snake poison. *Ind. Med. Gaz. Calcutta*, 1869 ; IV, p. 25, 129-132, 177, 153-156, 201-225.
- FLEXNER (S.) et NOGUCHI (H.). — Snake venom in relation to haemolysis, bacteriolysis and toxicity. *Journal of exp. Med.*, 1902 ; VI, p. 277.
- FOA. — *Pflügers. Arch. f. Physiol.*, 1913 ; CLIII, p. 522.
- FONTANA. — Traité sur le venin de vipère ; sur les poisons américains. Florence, 1781.
- Ricerche filosofiche sopra il veleno della Vipera. Lucca, 1767.
- FOURNEAU (E.), BOVET (D.) et MADERNI (P.). — Action pharmacodynamique de nouveaux dérivés des amino coumaranes. *C. R. Soc. Biol.*, 1934 ; CXV, p. 1215.
- FRASER (T. R.). — The rendering of animals immune against the venom of the Cobra and others Serpents ; and on the antidotal properties of the blood serum of the immunised animals. *Brit. Med. Journ.*, 1895 ; I, p. 1309.
- The antivenomous properties of the bile of Serpents and other animals. *Brit. Med. Journ.*, 1897 ; I, p. 125 ; II, p. 595.
- Further note on bile as antidote to venom and disease toxins. *Brit. Med. Journ.*, 1898 ; II, p. 627.

- Antivenonious propertie of the bile of Serpents and other animals. *Brit. Med. Journ.*, 1898 ; I, p. 125 ; II, p. 595 et 1898 ; II, p. 627.
- FRÉDÉRICQ (L.). — *Bull. Acad. Royale des Sciences Belge*, 1889 ; XIII, p. 477.
- Travaux du Labor. de *Physiol.* Liège, 1889 ; III, 1.
- *Arch. de Biol.*, 1890 ; X, p. 127.
- FRÉDET (G.-E.). — Considérations sur la morsure de la vipère en Auvergne. *Assoc. française pour l'avancement des Sciences. Congrès de Clermont-Ferrand*, 1876.
- GAUTRELET (J.). — Contribution à l'étude physiologique du chloralose. *C. R. Soc. Biol.*, 1918 ; LXXXI, p. 369.
- Mécanisme de l'action hypotensive de la nigrosine. *C. R. Soc. Biol.*, 1923 ; LXXXVIII, p. .
- Choc et réactions parasymphatiques. *C. R. Acad. des Sciences*, 1923 ; LXXXVIII, p. 359.
- *Eléments de technique physiologiques*. Paris, 1932. Masson, éditeur.
- GAUTRELET (J.) et VECHIU (O.). — Action du formol sur le système nerveux végétatif. *Annal. de Physiol.*, 1928, p. 129.
- GAUTRELET (J.) et KALOMURIS (D.). — Réaction séro-intestinale et équilibre nerveux végétatif. *C. R. Soc. Biol.*, 1927 ; t. II, 41.
- GAUTRELET (J.), BENNATI (D.), HERZFELD (E) et VALLAGNOSC (L.). — Influence de l'adrénaline sur les variations immédiates de la réserve alcaline. *Bull. Soc. de Chim. Biol.*, 1932, p. 1100.
- GAUTRELET (J.) et HALPERN (N.). — Etude expérimentale de l'action du venin de cobra sur la circulation. *C. R. Soc. Biol.*, 1934 ; CXV, 942.
- Action du venin de cobra sur l'excitabilité neuromusculaire de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1933 ; CXIII, p. 1486.
- Antagonisme du curare, du cyanure d'éthyle et de l'hémolymphe vis-à-vis de l'action inhibitrice de l'acétylcholine sur le cœur d'hélix pomatia. Influence de l'éserine. *C. R. Soc. Biol.*, 1933 ; t. I, p. 412.

- GAUTRELET (J.), HALPERN (N.) et CORTEGGIANI (E.). — Du mécanisme d'action des doses physiologiques du venin de cobra sur la circulation, la respiration et l'excitabilité neuromusculaire. *Arch. Intern. de Physiol.*, 1934; XXXVII,, p. 293.
- Action du venin de *Vipera aspis* sur la circulation. *C. R. Soc. Biol.*, 1934 ; t. II, p. 867.
- Action du venin de *Vipera aspis* sur la température et les échanges respiratoires. Action antagoniste de l' α -dinitrophénol. *C. R. Soc. Biol.*, 1936 ; CXXI, p. 319.
- GOTTLIEB (R.). et MEYER (H.). — Die experimentelle Pharmakologie. Berlin-Vienne, 1933. Urban et Schwarzenberg, éditeur.
- GUÉRIN. — La morsure des vipères chez les animaux. *Revue de Méd. Vétérin.* d'Alfort, 1897.
- GUGGENHEIM. — Les Amines biologiques. Paris, 1934, Bailière, 1934.
- HALFORD (G. B.). — Du traitement des morsures de serpents venimeux par les injections intraveineuses d'ammoniaque. *Bull. gén. de Thérap.*, Paris, 1874; LXXXVII, p. 258-271.
- HALPERN (N.). — Etude pharmacodynamique d'un anticoagulant : le Moranyl. *C. R. Soc. Biol.*, 1932 ; CX, p. 1186.
- Voy. GAUTRELET.
- HEDON (E.). — *Arch. Int. Phys.*, 1910 ; X, 192.
- HÉRING (H. E.). — Der Blutdruckzüglertonus in seiner Bedeutung für den Parasympathikustonius und Sympathikustonius. Leipzig, 1932.
- Die Karotissimusreflexe auf Herz und Gefässe. Dresden et Leipzig, 1927.
- HEYMANS (C.) et LADON (H.). — Recherches physiologiques et pharmacologiques sur la tête isolée et le centre du vague du chien. *Arch. Intern. de Pharmacodyn. et Thér.*, 1925 ; XXX, p. 415.
- HEYMANS (C.) et REMOUCHAMPS (L.). — Contribution à la pharmacodynamie et à la physiologie du cœur. *Rec. mém. ac. r. Méd. Belg.*, 1927 ; XVIII.
- HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J. J.) et RÉGNIERS (P.). — Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Paris, Paris, 1933. Doin, éditeur.

- HEYMANS (C.) et BOUCKERT (J. J.). — Action hyperthermisante et cardio-vasculaire du dinitro-alphoñaphtol sur le chien. *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1919 ; vol. XXX, p. 63.
- HOPKINS (W. K.). — Alcool as a remedy for the poison of the rattlesnake. *Northumb. Med. ans. Sc. Journ.*, Chicago, 1852-1853 ; IX, p. 389-391.
- HOUSSAY (B. A.) et MOLINELLI. — Adrenal. discharge produced by drugs injected into the Adrenal. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1926 ; LXXVII, 184.
- HOUSSAY (B. A.) et SORDELLI. — Action des venins sur la coagulation sanguine. *Journ. de Physiol. et Pathol. générale*, 1919 ; XVIII, p. 781.
- Action *in vitro* des venins sur la coagulation du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1918 ; LXX, p. 12.
- Action des venins des serpents sur la coagulation du sang *in vivo*. *C. R. Soc. Biol.*, 1919 ; LXXXII, p. 1029.
- KAUFMANN (M.). — Traitement des morsures de serpents. *Rev. Scient.*, 1890 ; LXV, p. 180.
- Venin de la vipère. *Journ. des conn. médic.*, 1891 et *Rec. de Méd. vétérin.*, 1891.
- Les vipères de France (morsures, traitement). Paris, in-8°, 180 pages, 1893.
- Sur le venin de vipère. *C. R. Soc. Biol.*, 1894 ; I, p. 113.
- Sur le venin de la vipère, ses principes actifs. La vaccination contre l'envenimation. *C. R. Soc. Biol.*, 1894, XLVI, p. 113.
- Action du venin et du sang de Vipère Aspic sur la pression artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1896 ; XLVIII, p. 86.
- KOCH (E.). — Die reflektorische Selbsteuerung des Kreislaufes. *Erg. d. Kreislauffor.*, 1931 ; I, p. 1.
- KYES (P.). — Uber die Isolierung von Schlangengify-lecithiden. *Berl. Klin. Woch.*, 1903 ; XL, p. 956.
- Lecithin und Schlangengifte. *Zeit. f. phys. Chem.*, 1904 ; XLI, p. 473.
- Hémolyse par le venin. *Journ. of. inf. Disease*. Chicago, 1910 ; p. 181.

- LACERDA (J.-B. de). — Venin des serpents. *G. R. Acad. des Sciences*, 1878 ; LXXXVII, p. 1093.
- LANGLOIS (J.-P.). — Les recherches récentes sur la fièvre des foins. *Presse Médicale*, 1906 ; p. 583.
- LAPICQUE (L.). — L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie : sa signification, sa mesure. 1 vol. *Les Presses Universitaires*, Paris, 1926.
- LAUNOY (L.). — Elaboration du venogène et du venin dans la grande parotide de la *Vipera aspis*. *C. R. Acad. des Sciences*, 1902 ; CXXXV, p. 539.
- Des phénomènes nucléaires dans la sécrétion. *C. R. Soc. Biol.*, 1902 ; LIV, p. 225.
- Sur l'action protéolytique des venins. *Thèse Doct. ès-Sciences*, 1903, n° 1138.
- LÉVY (J.) et DITZ. — Sur quelques amines à fonction éther-oxyde phénolique inversant certaines actions pharmacodynamiques de l'adrénaline. *Arch. Int. pharm. et thérap.*, 1934 ; XLVII, 138.
- LÉVY (J.). — Poisons du système nerveux autonome. *Paris Médical*, 1935.
- LINDEMANN (W.). — Über die Sekretionserscheinungen der Giftdrüse der Kreuzotter. *Arch. f. mik. Anat.*, 1898 ; t. III, p. 313.
- MARTIN (C.-J.). — On the physiological action of the venom of the Australian Black snake (*Pseudechis porphyry*). *Roy. Soc. N. S. Wales j. and Proc.*, 1895 ; XXIX, p. 146.
- MAGNE (A.), MAYER (A.) et PLANTEFOL (L.). — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les combustions cellulaires, l' α -dinitrophénol (thermol). *Annal. de Physiol. et de Phys.-Chim.*, 1928 ; VIII, p. 1.
- MAYER (A.). — L'hyperthermie et la « thermogénèse essentielle ». *La Médecine*, 1935, p. 690.
- MENGER (R.). — L'adrénaline contre les morsures des serpents. *Sem. Méd.*, 21 octobre 1903.
- Mocassin bite treated with adrenalin chloride. *Texas Med. Journ.*, 1904-1905 ; XX, p. 263.
- NOLF (P.). — Procédé nouveau applicable à l'étude des substances d'action vasomotrice et à la détermination de la durée totale de la circulation. *Bull. Acad. Roy. Belg.*, 1902 ; p. 895.

PASSANO (P. A.). — Etudes historiques, théoriques et pratiques sur quelques points relatifs aux morsures des serpents venimeux. *Thèse Médic.*, Montpellier, 1880.

PHISALIX (C.). — Atténuation du venin de vipère par les courants de haute fréquence. *C. R. Acad. des Sciences*, 1896 ; XLVIII, p. 233.

— Action du filtre de porcelaine sur le venin de vipère. Séparation des substances toxiques et des substances vaccinantes. *C. R. Acad. des Sciences*, 1896 ; CXXII, p. 1439.

— Action du filtre de porcelaine sur le venin de vipère. Séparation des substances toxiques et des substances vaccinantes. *C. R. Acad. des Sciences*, 1896 ; CXXII, p. 1439.

— Démonstration directe de l'existence dans le venin de vipère de principes vaccinants indépendants des substances toxiques. *Bull. du Mus. d'Hist. Nat.*, 1896 ; II, p. 197.

— Nouveaux procédés de séparation de l'échidnase, de l'échidno-vaccin du venin de vipère. *Cong. intern. de Méd. de Moscou*, 1897.

— La cholestérine et les sels biliaires vaccins chimiques du venin de vipère. *C. R. Ac. des Sc.*, 1897 ; CXXV, p. 1063.

— Les sucres de champignon vaccinent contre le venin de vipère. *C. R. Soc. Biol.*, 1898 ; L, p. 1151.

— La tyrosine, vaccin chimique du venin de vipère. *Ibid.*, p. 153.

— Sur quelques espèces de champignons étudiés au point de vue de leurs propriétés vaccinantes contre le venin de vipère. *C. R. Ac. des Sc.*, 1898 ; CXXII, p. 1036.

— Venin et coagulabilité sanguine. *C. R. Soc. Biol.*, 1899 ; p. 834.

— Relations entre le venin de vipère, la peptone et l'extrait de sangsue au point de vue de leur influence sur la coagulabilité du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1899 ; LI, p. 865.

- Essai sur le mécanisme des phénomènes en sérothérapie. *Rev. Gén. des Sc.*, 15 nov. 1899.
 - Influence des radiations du radium sur la toxicité du venin de vipère. *C. R. Acad. des Sciences*, 1900 ; CXXXVIII, p. 526.
 - Action du venin de vipère sur le sang de chien et de lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1902 ; LIV, p. 1067.
 - Recherches sur les causes de l'immunité naturelle des vipères et des couleuvres. *C. R. Soc. Biol.*, 1903 ; LV, p. 1082.
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Atténuation du venin de vipère par la chaleur et vaccination du cobaye contre le venin. *Archiv. de Physiol.*, 1894, VI, p. 567.
- Atténuation du venin de vipère par la chaleur et vaccination du cobaye contre le venin. *C. R. Acad. des Sc.*, 1894 ; CXVIII, p. 356.
 - Sur l'emploi et le mode d'action du chlorure de chaux contre la morsure des serpents venimeux. *C. R. Ac. des Sc.*, 1895 ; CXX, p. 1296.
 - Sur l'emploi et le mode d'action du chlorure de chaux contre la morsure des serpents venimeux. *C. R. Acad. des Sc.*, 1895 ; CXX, p. 1296.
 - Recherches sur l'immunité du hérisson contre le venin de vipère. *C. R. Soc. Biol.*, 1895 ; XLIII, p. 639.
 - Sur les relations qui existent entre les deux procédés d'immunisation contre les venins ; l'accoutumance et la vaccination. *Bull. du Mus.*, 1896 ; II, p. 36.
- PHISALIX (C.), CLAUDE (H.) et CHARRIN (A.). — Lésions du système nerveux dans un cas d'intoxication expérimentale par le venin de vipère. *C. R. Soc. Biol.*, 1898 ; I, p. 96.
- PHISALIX (Mme M.). — Signification morphologique et physiologique du renflement du canal excréteur des Vipéridés. *Bull. du Mus. d'Hist. Natur.*, 1914, p. 408.
- Animaux venimeux et venins. 2 vol. Paris, 1922. Masson, éditeur.
- RAYMONT-HAMET. — Sur les effets vasculaires de la corynanthine. *C. R. Soc. Biol.*, 1935 ; CXVIII, p. 548 et 775.
- REDI (F.). — Observationi in torno alle Viperiae. *Firenze*, 1664.

- RICHARDS (V.). — Experiments with strychnine as an antidote to snake poisoning. *Med. Times and Gaz. Lond.*, 1874 ; I, p. 595.
- Permanganate of potash and liq. potassa ub snake poisoning. *Lancet*, 1882 ; I, p. 1097.
- Further experiments with permanganate of potash, liq. Potassa, and iodine in Cobra poisoning. *Ind. Med. Gaz.*, 1882 ; XVII, p. 199.
- ROTHLIN (E.). — Recherches expérimentales sur l'ergotamine alcaloïne spécifique de l'ergot de seigle. *Archiv. Intern. de Pharmacod. et ther.*, 1923 ; XXVII, p. 459.
- The specific action of ergot alkaloids on the sympathetic nervous système. *Journ. of Pharmacod exp. ther.*, 1929 ; XXXVI, p. 657.
- ROTHLIN (E.) et RAYMOND-HAMET. — Sur l'action sympathicolytique de la corynanthine. *C. R. Soc. Biol.*, 1934 ; CXVII, p. 978.
- SCHMIDT. — La strychnine dans les morsures de serpents. *Journ. des conn. méd.*, 21 décembre 1893.
- SIVADJIAN (J.). — Les fièvres et les médicaments antithermiques. *Act. Scientif. et Industr. Paris*, 1935. Hermann, éditeur.
- SOLLMANN (F.) et CÆTTINGEN (W. F. von). — Bronchial perfusion of isolated lung as a method for studying pharmacologic reactions of bronchiolar muscle. *Soc. f. exp. Biol. a. Med.*, 1928 ; XXV, p. 692.
- STERNE (J.). — Essai sur l'étude de la tension superficielle en Médecine. *Thèse Médecine*. Paris, 1935.
- TIFFENEAU (M.). — Etude pharmacodynamique des médicaments de l'hyperthermie. *Annales de Méd.*, 1924 ; XVI, p. 557.
- Abrégé de Pharmacologie. Paris, 1934. Baillière, édit.
- TOURNADE (A.), CHABROL et MARCHAND. — Des mécanismes nerveux régulateurs de la pression artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1921 ; LXXXIV, p. 610.
- VALENTINO (Ch.). — Alcool et strychnine ; alcool et venin. *Presse Méd.*, 1905 ; XIII, n° 73.

WARNANT (H.). — Recherches pharmacologiques sur le muscle bronchique des poumons isolés du cobaye normal et sensibilisé. *Arch. Intern. de Pharmacod. et ther.*, 1930 ; XXXVII, p. 61.

WEIR-MITCHELL et REICHERT. — Researches upon the venom of poisonous serpents. *Smith count of Knowl*, 1886 ; VI, n° 647, p. 186.

VIAUD-GRAND-MARAIS (A.). — Note sur l'envenimation ophidienne étudiée dans les différents groupes de serpents. *Journ. de Méd. de l'Ouest*, 1880, p. 34.

— Etudes médicales sur les serpents de la Vendée et de la Loire-Inférieure. Paris, 1867. Baillière, éditeur.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER. — GÉNÉRALITÉS SUR LA RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE, LES CARACTÈRES ZOOLOGIQUES ET L'APPAREIL VENIMEUX DE LA <i>Vipera aspis</i>	
	3
CHAPITRE II. — QUELQUES DONNÉES SUR LES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET LA COMPOSITION DU VENIN DE <i>Vipera aspis</i>	
	7
1° Quantité de venin	7
2° Propriétés physiques	7
3° Propriétés chimiques	8
4° Composition du venin	10
CHAPITRE III. — SYMPTOMATOLOGIE DE LA MORSURE VI- PÉRIENNE	
	13
I. — Signes locaux	13
II. — Signes généraux	15
CHAPITRE IV. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ENVENIMA- TION VIPÉRIENNE	
	17
A. — Action sur la pression sanguine	18
A. — Historique	18
B. — Recherches personnelles	21
1° Expérimentation sur le lapin	21
2° Expérimentation sur le chat	25
3° Expérimentation sur le chien	26
4° Localisation de l'action hypotensive	28
a) Rôle des nerfs pneumogastriques	28
b) Rôle du sympathique	31

c) Rôle des zones vasosensibles	35
d) Rôle des centres bulbo-cérébraux	38
e) Rôle de la circulation splanchnique	42
Rôle du rein	42
Rôle de la rate	43
Rôle de la circulation intestinale	48
f) Rôle de la circulation périphérique	50
Pléthysmographie d'un membre	50
Technique des trois manomètres	51
g) Rôle du cœur	54
Action sur le cœur de chien <i>in situ</i>	55
Action sur le cœur perfusé de tortue	56
Action sur le cœur isolé d'escargot	57
B. — Action sur le sang	59
a) Historique	59
Venin et hémorragie	59
Venin et hémolyse	60
Venin et coagulation du sang	61
b) Recherches personnelles	62
A. — Modifications de certaines propriétés phy-	
siques du sang	63
Tension superficielle	63
Viscosité sanguine	63
Modifications globulaires	64
B. — Action du venin sur les gaz du sang et la	
glycémie	65
Oxygène du sang	65
Glycémie	66
Réserve alcaline et pH.....	67
C. — Action inhibitrice du sang de l'animal en-	
venimé sur l'intestin isolé	68
C. — Action sur les organes isolés	72
Action sur l'intestin isolé de lapin.....	72
Action sur l'utérus de cobaye.....	72
Action sur les bronches perfusées de cobaye.....	73
D. — Action sur l'excitabilité neuro-musculaire	75
a) Historique	75
b) Recherches personnelles	76

E. — <i>Discussion des résultats</i>	79
F. — <i>Etude de l'action du venin sur la température et les échanges respiratoires</i>	83
Recherches personnelles	83
a) Action sur la température du cobaye.....	84
b) Action sur les échanges respiratoires du cobaye	86
c) Action sur la température du pigeon.....	92
d) Action sur les échanges respiratoires du pigeon	92
e) Action sur la température et les échanges respiratoires du lapin	93
f) Antagonisme de l'action sur la température et les échanges du venin et de l' α -dinitrophénol.	94
G. — <i>Discussion des résultats</i>	101
CHAPITRE V. — IMMUNITÉ ET THÉRAPIE	105
a) Immunité naturelle	105
b) Immunité acquise	108
La vaccination	108
Mécanisme de l'immunisation	108
Mécanisme de la vaccination	109
c) Immunité et anaphylaxie	110
d) Les anavenins	111
e) Traitement non spécifique	111
f) Traitement spécifique	113
CHAPITRE VI. — CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	119



IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères



